



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
FACULDADE DE MEDICINA

**EFEITO DO PESO AO NASCER SOBRE A FUNÇÃO  
PULMONAR DE ADOLESCENTES NASCIDOS EM 1982,  
EM PELOTAS, RS.**

**ROSÂNGELA DA COSTA LIMA**

Tese apresentada à Universidade Federal de Pelotas, sob a orientação do Prof. Cesar Gomes Victora e co-orientação da Prof. Ana Menezes, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, para a obtenção do título de Doutor em Ciências (D.S.).

Pelotas – Rio Grande do Sul – Brasil  
Março de 2003



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

FACULDADE DE MEDICINA

**EFEITO DO PESO AO NASCER SOBRE A FUNÇÃO  
PULMONAR DE ADOLESCENTES NASCIDOS EM 1982,  
EM PELOTAS, RS.**

**ROSÂNGELA DA COSTA LIMA**

Tese apresentada à Universidade Federal de Pelotas, sob a orientação do Prof. Cesar Gomes Victora e co-orientação da Prof. Ana Menezes, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, para a obtenção do título de Doutor em Ciências (D.S.).

APROVADA: 24 de março de 2003

---

Dr. José Miguel Chatkin

---

Dra. Maria Helena Benício

---

Dr. Aluísio Barros

---

Dra. Iná dos Santos

---

Dr. Cesar Victora  
(Orientador)

Aos meus pais, Horaida e Dalnyr.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Cesar, pela oportunidade de trabalhar na coorte de 1982, pelos ensinamentos, estímulos e apoio ao longo destes anos.

Aos adolescentes que participaram deste estudo.

Aos entrevistadores, examinadores e equipe de apoio, Jaqueline, Ana, Verina, Ivette, Regina, Elson, Wagner, Marcelo, Neilo, Fabrício, Valdecir, Renata e Andrey, pela persistência na execução de suas tarefas.

À Ana Menezes e Aluísio Barros pelas valiosas consultorias.

Ao Exército Brasileiro pelo suporte logístico, especialmente ao Coronel Pöppe, Major Coutinho, Capitão Barros e Sr. Osmar Petiz.

Aos professores Paulo Post, Cora Araújo, Beatriz Guimarães, Denise Gigante e Sílvia Macedo pela ajuda no treinamento da equipe.

À Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

Ao Pedro e a Andréa, por compreenderem minha ausência.

E a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste estudo.

## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>PROJETO DE PESQUISA .....</b>                         | <b>1</b>  |
| <b>INTRODUÇÃO.....</b>                                   | <b>2</b>  |
| <b>OBJETIVOS .....</b>                                   | <b>3</b>  |
| OBJETIVO GERAL .....                                     | 3         |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                              | 3         |
| <b>HIPÓTESE.....</b>                                     | <b>3</b>  |
| <b>METODOLOGIA.....</b>                                  | <b>3</b>  |
| DELINEAMENTO .....                                       | 3         |
| POPULAÇÃO-ALVO .....                                     | 3         |
| PROCESSO DE AMOSTRAGEM .....                             | 6         |
| VARIÁVEIS .....  | 6         |
| INSTRUMENTOS.....  | 6         |
| LOGÍSTICA .....  | 7         |
| CONTROLE DE QUALIDADE .....                              | 8         |
| PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS .....                  | 8         |
| <b>ASPECTOS ÉTICOS .....</b>                             | <b>9</b>  |
| <b>CRONOGRAMA.....</b>                                   | <b>10</b> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                   | <b>11</b> |
| <b>ANEXO I .....</b>                                     | <b>13</b> |
| <b>ANEXO II.....</b>                                     | <b>20</b> |
| <b>ANEXO III .....</b>                                   | <b>22</b> |
| <b>ANEXO IV .....</b>                                    | <b>31</b> |
| <b>ANEXO V .....</b>                                     | <b>32</b> |
| <b>ANEXO VI .....</b>                                    | <b>33</b> |
| <b>RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO.....</b>               | <b>34</b> |
| <b>INTRODUÇÃO.....</b>                                   | <b>35</b> |
| PLANEJAMENTO DO ESTUDO .....                             | 35        |
| IDENTIFICAÇÃO DA COORTE DE NASCIDOS EM 1982 .....        | 36        |
| <b>EQUIPE DO TRABALHO DE CAMPO DE 2000 .....</b>         | <b>37</b> |
| <b>TREINAMENTO DA EQUIPE.....</b>                        | <b>38</b> |
| TREINAMENTO DA EQUIPE DA PA .....                        | 38        |
| TREINAMENTO DOS ANTROPOMETRISTAS E DA ESPIROMETRIA ..... | 38        |
| TREINAMENTO DA EQUIPE DE COLETA DE SANGUE .....          | 39        |
| <b>ESTUDO PILOTO .....</b>                               | <b>39</b> |
| <b>TRABALHO DE CAMPO.....</b>                            | <b>39</b> |
| <b>ARTIGO 1 .....</b>                                    | <b>44</b> |
| <b>ARTIGO 2 .....</b>                                    | <b>65</b> |
| <b>ARTIGO 3 .....</b>                                    | <b>88</b> |



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
FACULDADE DE MEDICINA

## **PROJETO DE PESQUISA**

# **EFEITO DO PESO AO NASCER SOBRE A FUNÇÃO PULMONAR DE ADOLESCENTES NASCIDOS EM 1982, EM PELOTAS, RS.**

Rosângela da Costa Lima

Orientador: Cesar Gomes Victora

Pelotas – Rio Grande do Sul – Brasil  
Maio de 2000

## INTRODUÇÃO

A hipótese de programação intra-uterina preconiza que eventos metabólicos ou fisiológicos por desnutrição, em períodos críticos no desenvolvimento intra-uterino, possam levar a alterações que, a longo prazo, se manifestariam com doenças. Alguns autores têm demonstrado que o baixo peso ao nascer está associado a diversas doenças na vida adulta (1-3). Outros, apesar de considerarem a plausibilidade biológica, questionam a análise estatística e a interpretação destes achados (4-6).

A redução na função pulmonar é uma das conseqüências que vem sendo atribuída a um ambiente intra-uterino adverso. Barker (1) refere que a divisão celular das vias aéreas ocorre em torno de 18 semanas de gestação. Depois disto, não há nenhum aumento significativo do número de células, apenas crescimento no diâmetro e no comprimento, na formação do alvéolo terminal. É plausível, portanto, que uma divisão celular prejudicada das vias aéreas na vida fetal possa programar alterações na função pulmonar, passando a ser um fator de risco para doenças pulmonares. Além disso, vários estudos de acompanhamento têm demonstrado que a redução da função pulmonar está relacionada a um aumento na mortalidade e a interação da redução pulmonar com o tabagismo e a com a presença de sintomas respiratórios, aumentaria este risco (7, 8).

A revisão bibliográfica sobre este tema foi realizada nos bancos de dados MEDLINE e LILACS, sem restrição do ano de publicação dos artigos. Inicialmente, utilizaram-se as palavras chave *birth weight* e *lung*, obtendo-se 181 artigos – excluídos os estudos em animais. Foram selecionados, pelos resumos, 23 artigos. O Quadro 1 apresenta os principais resultados dos dez artigos selecionados (1, 9-17). Houve alguma diversidade nas medidas pulmonares estudadas, sendo a mais importante uma diversidade nos ajustes dos fatores de confusão destas medidas. Frequentemente, o ajuste foi realizado somente para altura e idade e apenas dois estudos ajustaram também para peso atual (10, 11). A maioria destes estudos encontrou significativa associação entre o menor peso ao nascer e posterior redução na função respiratória. Porém, as grandes perdas em alguns estudos de acompanhamentos, a falta de controle para fatores socioeconômicos e a junção do restrição de crescimento intra-uterino e pré-termo, na maioria dos trabalhos - que parecem apresentar diferenças marcantes (10) - levam à necessidade de outros estudos para comprovar a hipótese de programação.

Este estudo pretende avaliar o efeito do peso ao nascer (restrição do crescimento intra-uterino e pré-termo) sobre a função pulmonar de uma coorte de adolescentes nascidos em Pelotas, RS, em 1982, ajustando para características socioeconômicas.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

Avaliar o efeito do peso ao nascer sobre a função pulmonar de adolescentes nascidos em 1982, residentes em Pelotas, RS, controlando para fatores de confusão.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar a função pulmonar de adolescentes nascidos em 1982, residentes em Pelotas, RS.

Avaliar os efeitos, sobre a função pulmonar, do peso ao nascer, da restrição do crescimento intra-uterino (RCIU) e do nascimento pré-termo (PT).

## **HIPÓTESE**

A função pulmonar está diminuída entre adolescentes com baixo peso ao nascer, RCIU e PT.

## **METODOLOGIA**

### **DELINEAMENTO**

O delineamento do estudo será do tipo coorte, estratificado conforme as categorias de peso ao nascer (baixo peso ou adequado).

### **POPULAÇÃO-ALVO**

Adolescentes masculinos com aproximadamente 18 anos, nascidos em Pelotas, RS, pertencentes à coorte de 1982.



## Quadro 1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

| Autor / País/ Ano                           | Delineamento | Amostra   | Fatores estudados  | Principais desfechos   | Resultados   |
|---|--------------|---|--|--|--|
| Barker et al.<br><br>Inglaterra<br><br>1991 | Coorte       | 825 homens de 59 a 70 anos  | Peso ao nascer<br><br>Peso com 1 ano<br><br>Doenças respiratórias na infância  | VEF1<br>CVF<br><br>ajustados para idade e altura                       | A média de VEF1 aumentou 0,06 l (0,02 - 0,09) a cada 500 gramas de aumento no peso ao nascer. A associação permaneceu significativa após o ajuste para classe social e fumo, sendo independente de doenças respiratórias na infância. A média de CVF esteve positivamente associada com o peso ao nascer, mas não foi estatisticamente significativa.<br><br>A média de VEF1 aumentou 0,02 l (0,00 - 0,03) a cada 500 gramas de aumento no peso com 1 ano de idade, mas esta relação desapareceu após o ajuste para o peso ao nascer. A relação do peso com 1 ano e de CVF também esteve associado.<br><br>As médias de VEF1 e de CVF foram menores nos homens que tiveram bronquite, pneumonia e coqueluche com menos de 1 ano idade. A presença destas doenças com 1 a 4 anos não esteve associado com menor VEF1. |
| Chan et al.<br><br>Londres<br><br>1989      | Coorte       | Crianças de 7 anos<br>130 crianças nascidas com $\leq 2000$ gramas e 120 controles escolares  | Peso ao nascer<br>Tratamento para doenças respiratórias neonatais (uso de oxigênio, ventilação mecânica, dependência de oxigênio e nenhuma doença) | VEF <sub>0,75s</sub><br>CVF<br><br>ajustados para sexo, altura e etnia | A função pulmonar aos 7 anos esteve associada positivamente com o peso ao nascer ( $p < 0,0001$ ). Do mesmo modo, a idade gestacional também apresentou uma associação significativa ( $p < 0,05$ ). A diferença média da VEF, entre o grupo controle e o de baixo peso, foi de 0,09 litros ( $p < 0,001$ ). Após o ajuste na regressão múltipla, a VEF <sub>0,75s</sub> continuou associada com peso ao nascer e sexo masculino. Não houve associação de doença neonatal e tipo de tratamento, com função pulmonar.   |
| Lercher et al.<br><br>Áustria<br><br>1997   | Transversal  | 644 crianças de 7,5 a 11 anos, escolares  | Peso ao nascer<br>Idade gestacional<br>Fatores ambientais e domiciliares<br>Educação materna   | VEF1<br>CVF<br><br>ajustados para idade, altura e peso                 | A CVF e a VEF1 de crianças nascidas com $< 2500$ gramas foram menores do que nas crianças nascidas com maior peso.<br>Na regressão múltipla ajustada, os principais efeitos positivos foram maior peso ao nascer, maior escolaridade materna e pré-termo.<br>Um efeito negativo sobre a função pulmonar foi o tamanho da família ( $\geq 4$ ).<br>No modelo de regressão múltipla, o VEF1 foi 0,094 para cada quilo no peso ao nascer.<br>Os resultados do estudo mostram uma associação da pior função pulmonar com RCIU.   |
| Matthes et al.<br><br>Cardiff<br><br>1995   | Coorte       | 164 casos: $< 2500$ g<br>164 controles: 3000 a 3800 gramas.<br>Pareados por sexo, paridade, idade, IG e hospital de nasc.<br>Idade média: 15,7 anos | Peso ao nascer ( $\geq 38$ sem. de gestação)   | CVF<br><br>ajustados para altura, peso e idade                         | Os adolescentes nascidos com $< 2500$ gramas apresentaram uma redução da função pulmonar, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas.<br><br>CVF = - 41 ml (-140 a 58)  |

| Autor / País/ Ano                             | Delineamento | Amostra  | Fatores estudados   | Principais desfechos  | Resultados  |
|---|--------------|--|---|---|---|
| Milner et al.<br><br>Inglaterra<br><br>2000   | Coorte       | 100 crianças nascidas de mães não-fumantes e 189 crianças de mães fumantes | Fumo materno durante a gestação                             | Número de cigarros  | O fumo durante a gestação esteve relacionado ao baixo peso ao nascer, menor comprimento e circunferências cefálica e torácica. Não houve evidência de que o fumo materno afetasse adversamente o crescimento fetal pulmonar.  |
| Nicolajev et al.<br><br>Finlândia<br><br>1998 | Coorte       | 67 crianças gêmeas de 7 a 15 anos  | Peso ao nascer  | VEF1 ajustado para altura e sexo  | Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no grupo crianças nascidas com restrição de crescimento intra-uterino ou pré-termo em relação aos limites normais de referência.   |
| Rona et al.<br><br>Inglaterra<br><br>1993     | Transversal  | 2036 crianças de 5 a 11 anos   | Peso ao nascer  | VEF1<br>CVF ajustado para idade gestacional, fumo dos pais e fatores sociais. | O coeficiente de regressão foi de 0,502 (0,204-0,800) ajustado para idade gestacional, fumo dos pais e fatores sociais. Para a CVF o coeficiente foi de 0,475 (0,181 a 0,769), $p < 0,05$ .   |
| Shaheen<br><br>Inglaterra<br><br>1997         | Revisão      |  |   |   | O autor conclui que existem evidências convincentes de que grande parte das doenças obstrutivas esteja relacionada a um ambiente intra-uterino adverso. O autor considera que em nações em desenvolvimento, este fato é mais grave pelos efeitos aditivos do tabaco.  |
| Shaheen<br><br>Inglaterra<br><br>1998         | Coorte       | 239 crianças com 14 anos   | Peso ao nascer<br>Doenças respiratórias antes dos dois anos | VEF1<br>CVF   | A diferença na VEF1 foi de 0,036 ( $p=0,52$ ) e a CVF foi de 0,010 ( $p=0,88$ ), após o ajuste para idade, sexo, altura, fumo e tipo de espirômetro utilizado.<br>A função pulmonar decresceu naquelas crianças que tiveram doenças respiratórias antes de dois anos de idade.  |
| Stein et al.<br><br>Inglaterra<br><br>1997    | Coorte       | 286 homens e mulheres com 38-59 anos                                       | Peso ao nascer  | VEF1<br>CVF   | A VEF1 diminuiu 0,09 (0,01-0,16) litros para cada 500 gramas diminuídos no peso ao nascer, dos homens, após o ajuste para idade e altura e, de 0,06 l (-0,01-0,13) entre as mulheres.<br>A média de CVF diminuiu 0,11 litros a cada 500 gramas diminuídas no peso ao nascer entre os homens, e 0,08, entre as mulheres. Ambos os resultados significativos. |

VEF1 = volume expiratório forçado em 1 segundo; CVF = capacidade vital forçada.

## PROCESSO DE AMOSTRAGEM

Em 1982, todos os 5914 nascimentos hospitalares foram reunidos em um estudo longitudinal (18). A partir desta coorte foram realizados mais três acompanhamentos, com uma média de idade de 12, 20 e 43 meses, respectivamente. No ano em que estes adolescentes completarem 18 anos, um novo acompanhamento será realizado.

Para cálculo do tamanho da amostra, foi considerada uma diferença entre médias de Volume Expiratório Forçado em um segundo de 0,2 litros e um desvio padrão de 0,50 litros - diferenças medianas dos estudos revisados -, um poder estatístico de 90% e um nível de significância de 5%. Para contemplar estes parâmetros, será necessário examinar 116 adolescentes nascidos com baixo peso e uma amostra aleatória de 232 adolescentes nascidos com peso adequado.

## VARIÁVEIS

### VARIÁVEL DEPENDENTE

O fluxo respiratório será avaliado através do Volume Expiratório Forçado em um segundo (VEF<sub>1</sub>) e da Capacidade Vital Forçada (CVF).

### VARIÁVEIS EXPLANATÓRIAS

| Variáveis     | Características                                  | Escalas                             |
|---------------|--|-------------------------------------|
| Independentes |  |                                     |
|               | Peso ao nascer (1982)                            | Em gramas                           |
|               | Pré-termo (1982)                                 | Menos de 37 semanas de gestação     |
|               | RCIU (1982)                                      | Gestação a termo, com peso <2500g   |
| Confusão      |  |                                     |
|               | Renda familiar (1982)                            | Em salários mínimos                 |
|               | Escolaridade (1982)                              | Em anos completos                   |
|               | Tabagismo materno (1982)                         | Número de cigarros                  |
|               | Cor da pele                                      | Branca/não branca                   |
|               | Tabagismo  | Tempo de exposição/ n.º de cigarros |
| Mediadoras    |  |                                     |
|               | Hospitalizações                                  | Sim/não                             |
|               | Altura   | Em centímetros                      |
|               | Peso atual                                       | Em gramas                           |
|               | Asma, resfriado, bronquite e gripe no último mês | Sim/não                             |

## INSTRUMENTOS

Serão aplicados questionários padronizados e pré-codificados (ANEXO I) aos adolescentes deste estudo. A altura será coletada com um antropômetro tipo AHRTAG (Londres, Inglaterra) e o peso será registrado na balança de bioimpedância (Tanita TBF

305®). As medidas de função pulmonar serão obtidas através de um espirômetro marca VITALOGHAF®. As técnicas serão descritas a seguir.

## **LOGÍSTICA**

### **IDENTIFICAÇÃO DA COORTE**

Todo o brasileiro, no ano em que completa 18 anos, por lei (19), deve alistar-se no serviço militar. Esta oportunidade será utilizada para identificar os adolescentes nascidos em 1982.

Esta identificação será realizada no Serviço de Alistamento de Pelotas, nos meses de janeiro a abril de 2000. Uma entrevistadora coletará os dados de identificação, o endereço atual e de parentes e os números de telefone de todos os rapazes que forem ao Serviço de Alistamento (Anexo II). Estes dados serão unidos às demais informações da coorte. Para aqueles rapazes que nasceram em Pelotas, em 1982, que não forem identificados imediatamente, será feito contato telefônico com as mães para confirmar se faria parte da coorte.

### **ENTREVISTAS E EXAMES**

Nos meses de julho a setembro de 2000 - cerca de 100 rapazes por dia farão o exame médico do Exército. Juntamente com este exame obrigatório, realizar-se-ão as entrevistas, os exames antropométricos e os testes de função respiratória.

Após uma pré-seleção, os entrevistadores serão submetidos a treinamento, que constará de discussão da logística, leitura do questionário e do manual de instruções (ANEXO III) e dramatização das entrevistas. A avaliação final do treinamento indicará os seis entrevistadores a serem contratados.

O melhor examinador, selecionado após o treinamento, realizará a medida da altura. Esta medida será realizada com o adolescente apenas de cuecas, estando com os calcanhares, panturrilhas, nádegas e dorso em contato com o antropômetro. Quando esta posição for alcançada, o examinador alinhará a cabeça com as mãos, de forma que a região occipital esteja em contato com o antropômetro (20). Um anotador registrará a altura em formulário (Anexo IV). O peso será impresso pela balança de bioimpedância e, posteriormente, fixado ao formulário. Esta balança será calibrada diariamente com um peso padrão de cinco quilos.

Os testes de função respiratória serão realizados conforme o I Consenso Brasileiro de Espirometria (21). O espirômetro será calibrado diariamente, com uma seringa de um litro. Inicialmente, será feito um questionário específico para a população sorteada (Anexo V). A seguir, um único examinador descreverá, para cada examinado, o

procedimento dos testes e fará uma demonstração do exame. Será enfatizada a necessidade de evitar vazamentos em torno da peça bucal (descartável) e de se utilizar um clipe nasal. A inspiração do examinado deve ser máxima, seguida de expiração rápida e sustentada, até que o examinador ordene a interrupção. Inicialmente o adolescente fará um teste, e a seguir, deverá fazer no mínimo mais dois exames, com diferença máxima entre as curvas de 150 ml.

A maior curva será digitada. Estas medidas serão padronizadas por altura e peso corporal, através de equações de regressão. Não haverá necessidade de ajuste para a idade, uma vez que todos os entrevistados estão com aproximadamente 18 anos.

### **CONTROLE DE QUALIDADE**

Treinamento e aplicação de questionário padronizado.

Treinamento de medidas antropométricas e função pulmonar.

Calibração diária dos equipamentos.

Reuniões semanais para discussão metodológica.

Presença constante da coordenadora (doutoranda) e dois supervisores durante os exames.

Digitação dupla dos dados com checagem de amplitude e consistência.

### **PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS**

O processamento dos dados será feito no programa EPI INFO 6.0, com checagem de amplitude e de consistência. Serão feitas duas digitações separadas que, posteriormente, serão comparadas. Os eventuais erros serão corrigidos. A análise dos dados será feita no programa SPSS para Windows e STATA e serão unidos às informações da coorte de 1982.

A análise dos dados será realizada com o teste ANOVA e com Regressão Linear Múltipla para controle dos fatores de confusão. As análises obedecerão ao modelo de análise abaixo.

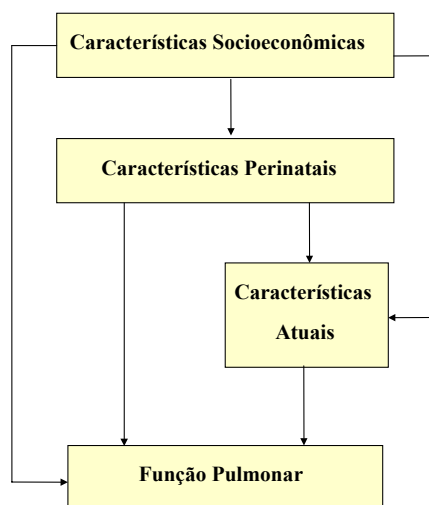


FIGURA 1- Modelo de Análise

### **ASPECTOS ÉTICOS**

Será solicitada autorização escrita a cada entrevistado, após uma explicação de que as informações coletadas são sigilosas e, portanto, não influenciarão na entrada ou não do conscrito no Exército (Anexo VI).

## CRONOGRAMA

|                               | 1999 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 2000 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 2001 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
|-------------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
|                               | M    | A | M | J | J | A | S | O | N | D | J | F | M    | A | M | J | J | A | S | O | N | D | J | F | M    | A | M | J | J | A | S | O | N | D | J | F | M |  |
| Revisão bibliográfica         | ◆    | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Elaboração do projeto         |      |   |   |   |   |   |   | ◆ | ◆ | ◆ |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Contatos com o Exército       |      |   |   |   | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Identificação da coorte       |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   | ◆ | ◆ | ◆    | ◆ |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Preparação dos instrumentos   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   | ◆ | ◆ | ◆    | ◆ |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Treinamento                   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   | ◆ |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Estudo piloto                 |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   | ◆ |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Coleta dos dados              |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   | ◆ | ◆ | ◆ |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Codificação, revisão de dados |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   | ◆ | ◆ | ◆ |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Digitação e edição de dados   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Análise dos dados             |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | ◆ | ◆    | ◆ | ◆ |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Redação de artigos            |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ | ◆ |   |   |   |  |
| Defesa da tese                |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | ◆ |  |

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303(6804):671-5.
2. Hales CB, DJP; Clarke, PMS; et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-1022.
3. Martyn CB, DJP; Jespersen, S et al. Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance. *Br Heart J* 1995;73:116-121.
4. Joseph KS KM. Review of the Evidence on Fetal and Early Childhood Antecedents of Adult Chronic Disease. *Epidemiologic Reviews* 1996;18:158-174.
5. Lucas A. Programminig by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr* 1998;128:401S-406S.
6. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited. *BMJ* 1999;319:245-249.
7. Kuller LH OJ, Meilahn E, Svendsen KH. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the multiple risk factor intervention trial. *American Journal of Epidemiology* 1990;132 (2):265-274.
8. Ryan G KM, Divitini ML, James A, Musk AW. Decline in lung function and mortality: the Busselton Health Study. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:230-234.
9. Chan KN, Noble-Jamieson CM, Elliman A, Bryan EM, Silverman M. Lung function in children of low birth weight. *Arch Dis Child* 1989;64(9):1284-93.
10. Lercher P, Schmitzberger R. Birth weight, education, environment, and lung function at school age: a community study in an alpine area. *Eur Respir J* 1997;10(11):2502-7.
11. Matthes JW, Lewis PA, Davies DP, Bethel JA. Birth weight at term and lung function in adolescence: no evidence for a programmed effect. *Arch Dis Child* 1995;73(3):231-4.
12. Nikolajev K, Heinonen K, Hakulinen A, Lansimies E. Effects of intrauterine growth retardation and prematurity on spirometric flow values and lung volumes at school age in twin pairs. *Pediatr Pulmonol* 1998;25(6):367-70.
13. Milner AD, Marsh MJ, Ingram DM, Fox GF, Susiva C. Effects of smoking in pregnancy on neonatal lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80(1):F8-14.



14. Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *Bmj* 1993;306(6881):817-20.
15. Shaheen S. The beginnings of chronic airflow obstruction. *Br Med Bull* 1997;53(1):58-70.
16. Shaheen SO, Sterne JA, Tucker JS, Florey CD. Birth weight, childhood lower respiratory tract infection, and adult lung function. *Thorax* 1998;53(7):549-53.
17. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax* 1997;52(10):895-9.
18. Victora CB, FC; Martines,JC; Beria, JU; Vaughan, JP. Longitudinal study of children born in Pelotas, RS, Brazil in 1982. Methodology and preliminary results. *Rev Saude Public* 1985;19(1):58-68.
19. Brasil. Lei n 4575; 1964.
20. Cameron N. The measurement of human growth. Londres & Sidnei; 1984.
21. Pereira CAC. Prova Espirométrica. In: Tisiologia SBdPe, editor. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria; 1996; Rio de Janeiro: Jornal de Pneumologia; 1996.

## ANEXO I

### COORTE 1982 – QUESTIONÁRIO GERAL (2000)

1. NOME: \_\_\_\_\_

2. NÚMERO DA COORTE: \_ \_ \_ \_ \_

3. A tua cor ou raça é? (LER AS OPÇÕES)

- (1) branca
- (2) preta
- (3) mulata
- (4) amarela
- (5) indígena

4. Tu moras com a tua mãe natural, com mãe adotiva ou madrasta?

- (0) não
- (1) sim, mãe
- (2) sim, mãe adotiva
- (3) sim, madrasta

5. Tu moras com o teu pai natural, com pai adotivo ou padrasto?

- (0) não
- (1) sim, pai
- (2) sim, pai adotivo
- (3) sim, padrasto

6. Quais as outras pessoas que moram contigo? (LER AS OPÇÕES)

- |                    |         |                       |
|--------------------|---------|-----------------------|
| Irmãos             | (0) não | (1) sim, quantos? _ _ |
| Avós               | (0) não | (1) sim, quantos? _   |
| Esposa ou parceira | (0) não | (1) sim               |
| Filhos             | (0) não | (1) sim, quantos? _ _ |
| Outras pessoas     | (0) não | (1) sim, quem? _____  |

7. Tu estás estudando (ou estudaste) este ano?

- (0) não
- (1) sim → Em que série tu estás? \_ série do \_ grau

SE NÃO:

8. Tu já estudaste na escola alguma vez?

- (0) não → PULE PARA A PERGUNTA 10
- (1) sim → Até que série completaste (foste aprovado)? \_ série do \_ grau

9. Tu já repetiste de ano alguma vez?

- (0) não
- (1) sim → Quantas vezes tu repetiste o ano? \_ \_ vezes

### AGORA NÓS VAMOS FALAR SOBRE TRABALHO.

10. Desde <MÊS> do ano passado, tu trabalhaste recebendo dinheiro ou alguma coisa em troca?

(0) não

→ SE NÃO, PULE PARA A PERGUNTA 17

(1) sim

*SE SIM:*

11. O teu trabalho é em casa ou fora de casa? (1) casa (2) fora

12. Que tipo de trabalho tu fazes (ou fazias)? \_\_\_\_\_

13. Desde <MÊS> do ano passado, quantos meses tu trabalhaste? \_\_\_\_ meses

14. Quantos dias por semana tu trabalhaste? \_\_\_\_ dias

15. Quantas horas por dia tu trabalhaste? \_\_\_\_ horas

16. Com que idade tu começaste a trabalhar? \_\_\_\_ anos

### AGORA NÓS VAMOS FALAR SOBRE CIGARROS.

17. Já experimentaste cigarros?

(0) não

→ SE NÃO, PULE PARA A PERGUNTA 21

(1) sim

18. Tu já tiveste o costume de fumar pelo menos 1 vez por semana?

(0) não

→ SE NÃO, PULE PARA A PERGUNTA 21

(1) sim

*SE SIM:*

19. Com que idade tu começaste a fumar? \_\_\_\_ anos

20. Tu ainda fumas?

(0) não

→ Com que idade tu paraste de fumar? \_\_\_\_ anos

(1) sim

→ Quantos dias tu fumaste na última semana?

\_\_\_\_ dias

(0) menos de 1 vez por semana

Quantos cigarros por dia tu fumaste na última semana?

\_\_\_\_ cigarros por dia

### AGORA NÓS VAMOS FALAR SOBRE EXERCÍCIOS FÍSICOS.

21. Numa semana normal, tu fazes algum tipo de esporte ou exercício, incluindo educação física ou jogar futebol?

(0) não

→ SE NÃO, PULE PARA A PERGUNTA 25

(1) sim

*SE SIM:*

22. Tu fazes exercício na: (LER AS OPÇÕES)

Escola

(0) não

(1) sim

Academia

(0) não

(1) sim

Clube ou ginásio de esportes

(0) não

(1) sim

Em casa

(0) não

(1) sim

Quando vai para o trabalho

(0) não

(1) sim

Outro lugar

(0) não

(1) sim,

qual? \_\_\_\_\_

23. Em quantos dias por semana tu fazes exercícios? \_\_\_\_ dias

24. Quanto tempo em média tu levas fazendo o exercício? \_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

## AGORA VAMOS FALAR SOBRE ALGUNS ALIMENTOS.

25. Estas são as opções (*MOSTRE COM O LÁPIS*) com o número de vezes que tiveste o costume de comer estes alimentos no último ano.

Desde <MÊS> do ano passado, quantas vezes tu costumaste comer:

|  | <b>1 ou -<br/>vezes<br/>por<br/>MÊS</b> | <b>2 a 3<br/>vezes<br/>por<br/>MÊS</b> | <b>1 a 2<br/>vezes<br/>por<br/>SEMANA</b> | <b>3 a 4<br/>vezes<br/>por<br/>SEMANA</b> | <b>5 ou +<br/>vezes<br/>por<br/>SEMANA</b> |
|--|---|--|---|---|--|
| Hamburguer, cheesburger, bauru, pastel | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |
| Carne assada, bife, churrasco          | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |
| Frango frito                           | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |
| Cachorro-quente                        | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |
| Presunto, mortadela, patês             | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |
| Maionese                               | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |
| Margarina, manteiga                    | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |
| Ovos                                   | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |
| Bacon, lingüiça, salsichão             | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |
| Queijo, requeijão                      | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |
| Leite integral                         | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |
| Batatas fritas                         | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |
| Chips, pipoca                          | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |
| Sorvetes                               | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |
| Bolos, bolachas, massas folhadas       | (0)                                     | (1)                                    | (2)                                       | (3)                                       | (4)  |

**AGORA VAMOS FALAR DE SAÚDE.**

26. Alguma vez na vida, tu tiveste chiado no peito?

(0) não

→SE NÃO, PULE PARA A PERGUNTA 32

(1) sim

SE SIM:

**AGORA VAMOS FALAR SOBRE CHIADO NO PEITO NO ÚLTIMO ANO.**

27. Desde <MÊS> do ano passado, tu tiveste chiado no peito?

(0) não

→PULE PARA A PERGUNTA 32

(1) sim

SE SIM:

28. Quantas crises de chiado no peito tu tiveste?

(0) nenhuma

(1) 1 a 3 crises

(2) 4 a 12 crises

(3) mais de 12 crises

29. Quantas vezes o teu sono foi atrapalhado por chiado no peito?

(0) nunca acordaste com chiado

(1) menos de 1 noite por semana

(2) 1 ou mais noites por semana

30. Tu tiveste algum episódio de chiado tão forte que não conseguiste dizer mais de duas palavras entre cada respiração?

(0) não

(1) sim

31. Tu tiveste chiado no peito após exercícios físicos?

(0) não

(1) sim

32. Desde <MÊS> do ano passado, tu tiveste tosse seca à noite, sem estar gripado?

(0) não

(1) sim

33. Alguma vez na vida, tu tiveste asma?

(0) não

(1) sim

34. Alguma vez na vida, tu já quebraste algum osso?

(0) não

→PULE PARA A PERGUNTA 36

(1) sim

SE SIM:

35. Qual o osso? \_\_\_\_\_  
Qual o osso? \_\_\_\_\_  
Qual o osso? \_\_\_\_\_

Com que idade? \_\_\_\_ anos

Com que idade? \_\_\_\_ anos

Com que idade? \_\_\_\_ anos

36. Desde que tu completaste 10 anos de idade, tiveste alguma doença importante?

- (0) não → *PULE PARA A PERGUNTA 38*  
(1) sim

*SE SIM:*

37. Qual a doença? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_\_\_ anos  
Qual a doença? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_\_\_ anos  
Qual a doença? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_\_\_ anos

38. Desde que tu completaste 10 anos, tu baixaste hospital alguma vez?

- (0) não → *PULE PARA A PERGUNTA 40*  
(1) sim

*SE SIM:*

39. Qual o motivo? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_\_\_ anos  
Qual o motivo? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_\_\_ anos  
Qual o motivo? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_\_\_ anos

### **AGORA VAMOS FALAR SOBRE ACIDENTES E BRIGAS.**

40. Alguma vez na vida, tu tiveste algum acidente de carro, moto, ou atropelamento, no qual tu te machucaste?

- (0) não  
(1) sim

41. Desde <MÊS> do ano passado, tu participaste de alguma briga com agressão física?

- (0) não → *PULE PARA A PERGUNTA 43*  
(1) sim

*SE SIM:*

42. Tu ou alguma das outras pessoas que estavam brigando usaram alguma arma?

- (0) não → *PULE PARA A PERGUNTA 43*

(1) sim → *Que tipo de arma?*

- |                  |         |                     |
|------------------|---------|---------------------|
| Arma de fogo     | (0) não | (1) sim             |
| Faca ou canivete | (0) não | (1) sim             |
| Outra arma       | (0) não | (1) sim, qual? ____ |

43. Desde <MÊS> do ano passado, tu apanhaste alguma vez do teu pai ou da tua mãe?

- (0) não  
(1) sim

44. Alguma vez na vida, tu foste assaltado?

- (0) não → *PULE PARA A PERGUNTA 47*  
(1) sim

*SE SIM:*

45. Quantas vezes? \_\_\_\_ vezes

46. A pessoa que te assaltou usava arma?

- (0) não  
(1) sim

→ *Que tipo de arma?* \_\_\_\_\_

- |                  |         |                      |
|------------------|---------|----------------------|
| Arma de fogo     | (0) não | (1) sim              |
| Faca ou canivete | (0) não | (1) sim              |
| Outra arma       | (0) não | (1) sim, qual? _____ |

**AGORA VAMOS FALAR SOBRE COMO TENS TE SENTIDO NO ÚLTIMO MÊS.**

47. No último mês, desde <MÊS>:

|  |         |         |
|--|---------|---------|
| Tens dores de cabeça frequentes?                               | (0) não | (1) sim |
| Tens falta de apetite?   | (0) não | (1) sim |
| Dormes mal?  | (0) não | (1) sim |
| Te assustas com facilidade?                                    | (0) não | (1) sim |
| Tens tremores nas mãos?  | (0) não | (1) sim |
| Te sentes nervoso, tenso ou preocupado?                        | (0) não | (1) sim |
| Tens má digestão?  | (0) não | (1) sim |
| Sentes que as tuas idéias ficam embaralhadas de vez em quando? | (0) não | (1) sim |
| Tens te sentido triste ultimamente?                            | (0) não | (1) sim |
| Tens chorado mais do que de costume?                           | (0) não | (1) sim |
| Consegues sentir algum prazer nas tuas atividades diárias?     | (0) não | (1) sim |
| Tens dificuldade de tomar decisões?                            | (0) não | (1) sim |
| Achas que teu trabalho diário é penoso, te causa sofrimento?   | (0) não | (1) sim |
| Achas que tens um papel útil na vida?                          | (0) não | (1) sim |
| Tens perdido o interesse pelas coisas?                         | (0) não | (1) sim |
| Te sentes uma pessoa sem valor?                                | (0) não | (1) sim |
| Alguma vez tu pensas em acabar com a tua vida?                 | (0) não | (1) sim |
| Te sentes cansado o tempo todo?                                | (0) não | (1) sim |
| Sentes alguma coisa desagradável no estômago?                  | (0) não | (1) sim |
| Te cansas com facilidade?                                      | (0) não | (1) sim |

**AGORA VOU MEDIR A TUA PRESSÃO.**

48. *SISTÓLICA*:        \_\_ \_\_ \_\_ mmHg

49. *DIASTÓLICA*:        \_\_ \_\_ \_\_ mmHg

50. *ANOTAR A COR DA PELE DO ENTREVISTADO*:

- (1) *branca*
- (2) *preta*
- (3) *mulata*
- (4) *amarela*
- (5) *indígena*

51. *DATA DA ENTREVISTA*: \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ /2000

52. *ENTREVISTADORA*: \_\_\_\_\_

53. Tu usas óculos ou lentes?

- (0) não
- (1) sim

54. Tu és:

- (1) canhoto
- (2) direito
- (3) ambos



## ANEXO II

### COORTE DE 1982 - ALISTAMENTO MILITAR (2000)

1. Qual a sua DATA DE NASCIMENTO?    \_\_ \_\_ / \_\_ \_\_ / 1982
2. <NOME DO ENTREVISTADO> \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
3. <NOME COMPLETO DO PAI> \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
4. <NOME COMPLETO DA MÃE> \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
5. Qual o nome de solteira da tua mãe? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
6. Tu nasceste em Pelotas? (1) sim (2) não
7. <SE SIM> A tua família morava na cidade ou na zona rural quando tu nasceste?  
(1) cidade            (2) zona rural
8. Tu moras em Pelotas? (1) sim (2) não \_\_\_\_\_
9. Qual o teu endereço completo? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Bairro** \_\_\_\_\_
10. Tem algum ponto de referência que nos ajude a encontrar a tua casa? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

11. Qual o telefone da tua casa? \_ \_ \_ \_ \_

12. Há algum outro telefone para contato? \_ \_ \_ \_ \_

13. Tu pretendes ficar morando nesta casa nos próximos meses ou vais morar noutra casa?

(1) vai morar na mesma casa      (2) vai morar noutra casa

14. <SE VAI MUDAR> Qual será teu novo endereço? \_\_\_\_\_

---

---

---

15. Você poderia nos dar o endereço de outro parente, para o caso de precisarmos te encontrar? \_\_\_\_\_

---

---

16. <DATA DO EXAME NO QUARTEL> \_ \_ \_ / \_ \_ \_ / 2000

17. <OBSERVAÇÕES> \_\_\_\_\_

---

---

---

18. <NÚMERO DA COORTE> \_ \_ \_ \_ \_

19. <DATA DA ENTREVISTA> \_ \_ \_ / \_ \_ \_ / 2000

20. <NOME DO ENTREVISTADOR> \_\_\_\_\_

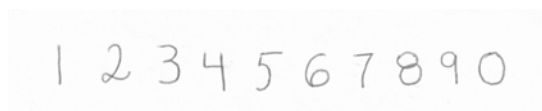
## ANEXO III

### COORTE 1982 – MANUAL DE INSTRUÇÕES (2000)

#### INSTRUÇÕES GERAIS

1. Este manual serve para esclarecer suas dúvidas, portanto, deve estar SEMPRE com você. Releia o manual periodicamente.
2. Use sempre o seu crachá. Em caso de perda ou extravio, comunique aos supervisores.
3. SEJA GENTIL! Mas procure responder às perguntas feitas pelos informantes SOMENTE NO FINAL DA ENTREVISTA.
4. **FAÇA AS PERGUNTAS EXATAMENTE COMO ESTÃO ESCRITAS.** Somente desta forma é possível obter uniformidade na coleta de informações, fundamental em qualquer pesquisa.
5. Se outras pessoas estiverem perto do entrevistado, peça que se afastem para aplicar o questionário, a fim de garantir a privacidade do entrevistado.
6. Preencha o questionário com lápis bem apontado. Use borracha para as correções.
7. Escreva com letras e números legíveis, sem dar margem a dúvidas.

Exemplo de números:



8. Se não tiver certeza de que a resposta se encaixa em uma das opções constantes no questionário, é melhor escrevê-la por extenso a “forçar” uma resposta.
9. Antes de aceitar uma resposta como ignorada, tente obter uma resposta mesmo que

aproximada e, se esta for vaga, anote por extenso e discuta com o supervisor. Lembre-se: uma resposta não coletada é uma resposta perdida.

10. Quando você ficar em dúvida sobre a resposta ou a informação for pouco confiável, tente esclarecer com o respondente, conforme o manual. Se a dúvida persistir, anote a resposta por extenso e apresente o problema ao supervisor.

11. Caso seja necessário fazer algum cálculo, não o faça durante a entrevista porque isso, em geral, resulta em erro. Anote e, posteriormente, faça o cálculo.

12. Quando a resposta for “outro”, escreva exatamente as palavras do informante.

13. Após a aplicação do questionário, revise para ver se não ficaram questões sem resposta.

14. As frases em *ITÁLICO* não devem ser lidas, servem apenas para orientação.

## **QUESTIONÁRIO GERAL**

### **APRESENTAÇÃO DO ENTREVISTADOR:**

Bom dia! Meu nome é \_\_\_\_\_ .

Eu vou fazer algumas perguntas e depois vou medir a tua pressão.

Sente-se e deixe seu braço apoiado em cima da mesa.

1. Anote o nome completo do adolescente e confira com o crachá dele.

2. Anote o número da coorte.

3. Leia a pergunta e as alternativas, anote a resposta do entrevistado.

4-6. Registre todas as pessoas que moram na casa com o adolescente. Considerar como família o grupo de pessoas que fazem as refeições regularmente juntas. Se, no mesmo terreno, existir mais de uma casa e todas as pessoas fazem as refeições juntas, considere como uma única família.

## **ESCOLA**

7. Anote se o adolescente está estudando ou estudou este ano (2000). Considere como “sim”, mesmo que ele tenha freqüentado a escola por alguns meses.

8. Faça esta pergunta se o adolescente não estudou na escola no ano de 2000. Se ele já estudou na escola alguma vez, pergunte até que série ele completou COM APROVAÇÃO.

9. Se o adolescente já repetiu ano, anote quantas vezes isso aconteceu. Se o entrevistado ficar em dúvida, pergunte “na 1ª série? E na 2ª série?” até a série que ele referir ter estudado.

## **TRABALHO**

10. Anote se ele trabalha ou trabalhou nos últimos 12 meses. Não importa a situação formal - com ou sem carteira assinada ou contrato de trabalho assinado. SE o adolescente TRABALHOU PELO MENOS UM MÊS, CONSIDERE SIM, mesmo que tenha parado e mesmo que seja com os pais. Também não importa a forma de pagamento, se foi em dinheiro, em roupas, comida ou local para dormir.

11. Se o adolescente trabalha ou trabalhava em casa e fora de casa, pergunte qual o mais importante ou qual lhe rendia mais e anote esse.

12. Anote o tipo de trabalho que o adolescente faz ou fazia. Essa informação deverá ser colhida detalhadamente. Por exemplo, não coloque construção civil, mas sim auxiliar de pedreiro, carregador de tijolos.

13-15. Caso o adolescente não tenha um período e horário fixo de trabalho, faça junto com ele uma média de meses, semanas e horas.

16. Anote a idade, em anos completos, com que o adolescente começou a trabalhar PELO MENOS UM MÊS POR ANO.

## **CIGARROS**

17. Anote se o entrevistado já experimentou cigarros alguma vez na vida.

18. Anote se o adolescente já teve o costume de fumar pelo menos 1 vez por semana, num período de pelo menos um mês.

19. Anote a idade, em anos completos, com que o adolescente começou a fumar.

20. Se o entrevistado não fuma mais, anote a idade, em anos completos, em que ele parou de fumar. Se ele ainda fuma, anote quantos dias e quantos cigarros por dia ele fumou na última semana. O consumo diário pode ser irregular e deve-se calcular uma média.

## **EXERCÍCIOS FÍSICOS**

21. Anote “sim” para qualquer atividade física que o adolescente tenha praticado. Lembre-se de que essa atividade é em uma semana normal.

22-23. Se o adolescente referir mais de uma atividade física, anote quantos dias e quantas horas ele gasta para cada atividade e faça a soma.

24. Leia cada um dos locais onde realiza atividades físicas.

## **ALIMENTOS**

25. Mostre com o lápis as opções de resposta. Leia os primeiros 3 alimentos com as

alternativas. Depois, apenas indique as opções com o lápis.

### **SAÚDE (ASMA)**

26. Anote se alguma vez NA VIDA o entrevistado teve chiado no peito. Se o adolescente não souber responder repita a pergunta de novo com calma. Se persistir a dúvida, explique que é parecido com APITO.

27-31. Estas perguntas são sobre o último ano.

32. Anote se o entrevistado teve tosse seca (sem secreção, sem catarro) à noite, sem estar gripado.

33. Anote se o entrevistado alguma vez na vida teve asma. Se o adolescente não souber responder repita a pergunta de novo com calma. Se persistir a dúvida, explique que é relacionado ao pulmão.

### **SAÚDE (OSSOS)**

34. Anote se o adolescente já quebrou algum osso do corpo.

35. Anote qual o osso ou qual a região atingida. Se for citado o braço ou a perna como região atingida, pergunte se foi na parte de cima ou de baixo. Depois, pergunte “MAIS ALGUM?”.

### **SAÚDE (DOENÇAS)**

36. Anote se o adolescente teve alguma doença importante depois dos 10 anos de idade.

37. Registre a doença que o entrevistado relatar e a idade em que ocorreu. Depois, pergunte “MAIS ALGUMA DOENÇA?”.

## **SAÚDE (HOSPITALIZAÇÕES)**

38. Considere apenas as hospitalizações, desde os 10 anos de idade, que ocorreram por mais de 24 horas.

39. Anote os motivos das hospitalizações e a idade em que ocorreu. Depois, pergunte “MAIS ALGUMA VEZ?”.

## **ACIDENTES E BRIGAS**

40. Anote os acidentes que o entrevistado já teve durante sua vida. Inclua apenas acidentes em que algum veículo a motor participou. Não considerar queda de bicicleta ou de *skate*.

41. Anote se o entrevistado, no último ano, participou de alguma briga com agressão física, ou seja, em que ele tenha batido ou apanhado. Estas brigas incluem jogar pedras, paus, troca de tiros, etc...

42. Anote todas as armas que foram usadas durante essas brigas.

43. Anote se, no último ano, o entrevistado recebeu agressão física dos pais, biológicos ou adotivos, ou padrasto e madrasta.

44. Anote se o entrevistado foi assaltado alguma vez na vida.

45-46. Anote quantas vezes foi assaltado e as armas usadas pelo assaltante.

47. Se o entrevistado responder “mais ou menos” ou “às vezes”, pergunte se “mais para sim ou mais para não?”.

## **PRESSÃO ARTERIAL**

48-49. PROCEDIMENTOS



Verifique se a coluna de mercúrio está zerada ao nível dos seus olhos e se não ficou ar na mangueira do esfigmomanômetro.

§ A pessoa deve estar sentada, com o braço **DIREITO** apoiado e descansado por 5 minutos e ao “nível do coração”. O braço deve estar nu, levemente fletido, virado para fora e totalmente relaxado.

§ O manguito deve ser colocado no ponto médio entre o acrômio e o olécrano.

§ Coloque a borda inferior do manguito do esfigmomanômetro 2-3 cm acima da dobra do cotovelo. Não pode ficar frouxo, admitindo-se no máximo uma folga de um dedo.

§ Palpe o pulso radial. A seguir, insufle o manguito rapidamente. Quando desaparecerem as pulsações do pulso radial, infle mais 30 mmHg.

§ Deixe correr a coluna de mercúrio imediatamente, com uma velocidade de 2 mm por segundo.

§ A pressão sistólica é determinada pela percepção do primeiro som.

§ A pressão diastólica (fase 5 de Korotkoff) é determinada pelo desaparecimento do som.

Obs.:

§ O receptor do estetoscópio não deve estar em contato com o manguito.

§ Fases de Korotkoff:

Fase I: sons surdos

Fase II: sopros

Fase III: sons altos e claros

Fase IV: sons abafados

Fase V: silêncio

Nos casos em que os sons não desaparecem, mesmo após o total esvaziamento do manguito, a pressão diastólica pode ser registrada ao terminarem os sons altos e claros (fase III), anotando-se os dados da seguinte maneira: 160/70/0

50. Anote a cor da pele do entrevistado.

51. Coloque a data em que foi realizada a entrevista.

52. Anote seu nome.

53-54. Anote a medida da pressão arterial.

## **QUESTIONÁRIO CONFIDENCIAL**

### **PROCEDIMENTOS:**

1. Apresentação do questionário confidencial, pelo supervisor, aos entrevistados.
2. Peça aos entrevistados que mantenham distância uns dos outros para garantir o sigilo.
3. Confira o nome e o número de cada entrevistado (pelo crachá) e o número que está no questionário confidencial.
4. Entreguem o questionário, a prancheta, lápis e borracha ao entrevistado.
5. Fique na mesma sala, mas distante para não interferir nas respostas dos entrevistados.
6. Fique em silêncio enquanto eles respondem o questionário.
7. Peça que dobre o questionário e anote no crachá do adolescente.

## **ESPIROMETRIA**

### **PROCEDIMENTOS:**

1. O espirômetro deverá ser calibrado diariamente, com uma seringa de um litro.
2. Anote o número e o nome do entrevistado no questionário específico para a população sorteada. Faça as perguntas.
3. Ensine como fazer o teste. Não esqueça de enfatizar a necessidade de evitar vazamentos em torno da peça bucal (descartável) e da utilização do clipe nasal. Diga que a inspiração do examinado deve ser máxima, seguida de expiração rápida e sustentada, até que ordenes a interrupção.
4. Demonstre o teste.
5. Peça ao adolescente (SENTADO) para que faça um teste.
6. Anote o número e o nome do entrevistado no cartão. Peça que o adolescente faça mais dois exames. O adolescente deve ser estimulado para que o esforço seja 'explosivo' no início da manobra. Durante a expiração deve estimular para que o esforço seja mantido. As curvas devem ser satisfatórias, sem hesitação ou tosse, e com diferença máxima entre as curvas de 150 ml.
7. Anote no crachá do entrevistado que a espirometria foi realizada.
8. Depois de terminar os testes do dia, confira a lista com o número de questionários e de testes.

## ANEXO IV

### COORTE 82 - EXAME ANTROPOMÉTRICO (2000)

1. *NOME:*

---

---

2. *NÚMERO DA COORTE:*   \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ \_\_

**Altura:**   \_\_ \_\_ \_\_ , \_\_

**Altura sentado :**   \_\_ \_\_ \_\_ , \_\_

**Peso:**   \_\_ \_\_ \_\_ , \_\_

**Perímetro braquial:**   \_\_ \_\_ , \_\_

**Tríceps:**   \_\_ \_\_ , \_\_

**Subescapular:**   \_\_ \_\_ , \_\_

## ANEXO V

### COORTE 82 - ESPIROMETRIA (2000)

**NÚMERO DA COORTE:**    \_ \_ \_ \_ \_

1) Desde <MÊS> passado tu tiveste?

Resfriado ou gripe            (0) não            (1) sim

Asma, bronquite            (0) não            (1) sim

Pneumonia            (0) não            (1) sim

2) Nas últimas 24 horas, tu tomaste remédio para asma, bronquite ou usaste bombinha?

(0) não            (1) sim, qual? \_\_\_\_\_

3) OBSERVAÇÕES

## ANEXO VI

### COORTE 1982 – CONSENTIMENTO INFORMADO (2000)

Investigador responsável: Dr. Cesar Gomes Victora  
Departamento de Medicina Social-UFPEL

Concordo em participar do estudo “*Saúde de Adolescentes Nascidos em Pelotas, RS, em 1982*”. Estou ciente de que todas as pessoas nascidas em Pelotas, em 1982, e que residam na cidade participarão voluntariamente do estudo.

**PROCEDIMENTOS:** Fui informado que a entrevista será realizada em duas etapas. Na primeira etapa, eu irei responder um questionário sobre trabalho, escolaridade e outras questões gerais. Na segunda, que tem questões mais pessoais, não será colocado o meu nome.

Depois dos questionários, minha pressão arterial verificada; meu peso e medidas serão conferidos e anotados, e uma amostra do meu sangue será coletada com todo o material descartável.

**RISCOS E POSSÍVEIS REAÇÕES A COLETA DE SANGUE:** Fui informado de que a coleta de sangue será realizada com material descartável, portanto, sem riscos de contaminação. Também fui avisado que, em algumas pessoas, pode aparecer algum hematoma que desaparecerá no prazo máximo de uma semana.

**BENEFÍCIOS:** Os resultados dos exames de sangue somente serão fornecidos se eu solicitar a quebra de sigilo na minha identificação dos questionários.

**PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:** Como já me foi dito, minha participação neste estudo será voluntária e poderei interrompê-la a qualquer momento.

**DESPESAS:** Eu não terei que pagar por nenhum dos procedimentos.

**CONFIDENCIALIDADE:** Estou ciente que a minha identidade permanecerá confidencial durante todas as etapas do estudo.

**CONSENTIMENTO:** Recebi claras explicações sobre o estudo, todas registradas neste formulário de consentimento. Os investigadores do estudo responderam a todas as minhas perguntas até a minha completa satisfação. Portanto, estou de acordo em participar do estudo. Este Formulário de Consentimento Pré-Informado será assinado por mim e arquivado na instituição responsável pela pesquisa.

ASSINATURA:

DATA: \_\_/\_\_/2000

**DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR:**  
Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios deste estudo. Coloquei-me à disposição para perguntas e as respondi em sua totalidade. O jovem compreendeu minha explicação e aceitou, sem imposições, assinar este consentimento.

ASSINATURA DO INVESTIGADOR:





MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
FACULDADE DE MEDICINA

## **RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO**

### **EFEITO DO PESO AO NASCER SOBRE A FUNÇÃO PULMONAR DE ADOLESCENTES NASCIDOS EM 1982, EM PELOTAS, RS.**

Rosângela da Costa Lima

Orientador: Cesar Gomes Victora

Pelotas – Rio Grande do Sul – Brasil  
Maio de 2000

## INTRODUÇÃO

No ano de 1982, nasceram vivas 5914 crianças na cidade de Pelotas, cujas mães residiam na área urbana, sendo que 3037 eram meninos. Foram realizados diversos acompanhamentos durante a infância. Em 2000, ano em que completaram 18 anos, um novo estudo foi realizado com o objetivo de investigar fatores de risco para inúmeros desfechos. A estratégia para a localização destes rapazes foi sua inscrição no Exame Militar obrigatório.

Este relatório relata as atividades desenvolvidas para o acompanhamento destes rapazes.

## PLANEJAMENTO DO ESTUDO

O planejamento do estudo iniciou-se em junho de 1999. Inicialmente, realizaram-se algumas reuniões com o chefe do Alistamento Militar para conhecer todo o processo do alistamento na cidade. Posteriormente, foram contatados o Serviço Médico do Quartel e os responsáveis pelo 9º Batalhão de Infantaria Motorizada para a autorização do estudo. Estas autoridades deram total apoio ao estudo e viabilizaram sua execução.

Além disso, realizou-se um levantamento do Alistamento de 1999 para estimar quantos rapazes se alistavam no período estipulado (ano em que completavam 18 anos). Os resultados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Alistamento Militar no ano de 1999. Pelotas, RS.

| Ano de nascimento | Município de nascimento | Numero de rapazes |
|-------------------|-------------------------|-------------------|
| 1981              | Pelotas                 | 2242              |
| 1981              | Outros                  | 572               |
| Anos anteriores   | Pelotas                 | 346               |
| Anos anteriores   | Outros                  | 102               |

Este levantamento mostrou que 68,8% (2242/3262) dos rapazes nascidos em Pelotas alistaram-se no ano em que completavam 18 anos. Rapazes nascidos em outros



municípios, mas residentes em Pelotas, representaram 17,5% dos alistados, e 13,7% dos rapazes haviam nascido em anos anteriores e por algum motivo não se apresentaram na época estipulada.

A escolaridade foi outra variável analisada. Cerca de metade (52%) dos alistados haviam concluído o primeiro grau de ensino. Este fato foi importante para excluir a utilização de diversos questionários auto-aplicados como tinha sido cogitado a princípio.

### **IDENTIFICAÇÃO DA COORTE DE NASCIDOS EM 1982**

De janeiro a abril de 2000 cerca de 50 rapazes por dia preencheram o Certificado de Alistamento Militar (CAM) na Junta de Alistamento Militar do Município. Destes, muitos haviam nascido em outros municípios, na zona rural de Pelotas ou, em anos anteriores, e, portanto, não faziam parte do estudo. Para realizar esta triagem foi contratada uma auxiliar de pesquisa em tempo integral e colocado um computador no prédio do Alistamento Militar. No momento em que o alistado chegava à Junta Militar, a auxiliar pedia sua carteira de identidade e o procurava no banco de dados. A identificação era realizada através de diversos dados: nome da mãe, nome e data de nascimento do entrevistado e nome do pai. Coletavam-se informações sobre endereço, telefones, endereços de familiares e a data em que o rapaz deveria apresentar-se para exame no quartel. Os dados eram conferidos e atualizados, se necessário. Se, no entanto, o rapaz não era identificado imediatamente, um formulário era preenchido para posterior investigação.

Desta maneira, foram identificados 2047 rapazes da coorte. Porém, os outros 990 adolescentes, pertencentes à coorte, não compareceram ao Alistamento. Para encontrá-los foi necessário lançar mão dos endereços obtidos por ocasião de seu nascimento ou de acompanhamentos na infância. Verificava-se, então, se nestes endereços existiam telefones. A seguir, era feito contato com as pessoas que residiam naquele endereço. Quando não havia telefone no endereço, ou o número não correspondia à família do adolescente, eram feitas ligações para os vizinhos mais próximos, pedindo informações sobre a família que morava anteriormente na casa. Todas as informações eram anotadas. Frequentemente, os moradores antigos sabiam

informar o novo endereço e moradores novos informavam telefones de moradores mais antigos, que também eram contatados.

Ao mesmo tempo, dois estudantes de Medicina procuravam nos Cartórios, óbitos com idade compatível com a coorte de 1982. Posteriormente, a coordenadora do trabalho de campo (RCL) fazia a busca informatizada para ver se estas crianças ou adolescentes faziam parte do estudo.

### **EQUIPE DO TRABALHO DE CAMPO DE 2000**

A coordenação geral do estudo foi realizada pelo professor Cesar Victora e pela doutoranda Rosângela da Costa Lima. Os trabalhadores de campo foram divididos em equipes conforme suas tarefas principais.

A equipe do Alistamento foi constituída por Renata Maciel e Andrey Cannes. As funções principais da Renata eram coletar as informações, na Junta de Alistamento, sobre rapazes nascidos em Pelotas, em 1982 e confrontá-las com o banco de dados da coorte. Andrey preparava as listas diárias com o nome de todos os rapazes que iriam apresentar-se no Quartel naquele dia e confeccionava o crachá para a identificação das etapas da pesquisa por onde o adolescente já havia passado.

Os demais trabalhadores foram subdivididos em dois grupos: a equipe da Pressão Arterial (PA) e a equipe da antropometria. A equipe da PA era formada por mulheres (Jaqueline, Ana, Verina, Ivette, Regina e Elsone) e a equipe de antropometria por homens (Vagner, Marcelo, Neilo, Fabrício e Valdecir). Todas as entrevistas foram realizadas por estas equipes.

Além disso, foi coletado sangue dos adolescentes nascidos em 1982. A equipe do sangue, coordenada pelo professor Paulo Post, era constituída pelas auxiliares de enfermagem (Ivaíra, Bernadete, Maralise e Patrícia) e pelos estudantes que faziam o processamento do sangue (Sibelle, Roger, Andréia).

## **TREINAMENTO DA EQUIPE**

### **TREINAMENTO DA EQUIPE DA PA**

Inicialmente, foram selecionadas 10 entre as 34 inscritas para o trabalho. Esta seleção foi baseada em formulário que as candidatas preenchiam no ato da inscrição. Posteriormente, as pessoas selecionadas passaram por um treinamento de 40 horas, que incluía técnicas de entrevistas e verificação de pressão arterial (PA).

O treinamento para medir a PA foi realizado em duas fases. Inicialmente, foi feita uma explicação teórica da técnica e, posteriormente, treinamento prático em que as candidatas mediam a PA de suas colegas e outros voluntários. Estas medidas eram anotadas individualmente e, depois, discutidas em grupo. Após este treinamento de 40 horas, foi feita uma segunda triagem onde se selecionaram seis entrevistadoras. Os estetoscópios e os esfigmomanômetros foram emprestados para estas seis pessoas para que medissem a PA de parentes ou amigos. A segunda fase foi realizada com a professora Beatriz Guimarães, quando foi novamente repassada a teoria e verificada a habilidade de medição.

### **TREINAMENTO DOS ANTROPOMETRISTAS E DA ESPIROMETRIA**

Inicialmente, foram selecionadas cinco entre os 12 inscritos para o trabalho. Esta seleção foi baseada em um formulário que os candidatos preenchiam no ato da inscrição. Posteriormente, as pessoas selecionadas passaram por um treinamento de 40 horas, que incluía técnicas de entrevistas, medidas antropométricas e espirometria.

O manuseio da balança de bioimpedância foi coordenado pela professora Denise Gigante. O treinamento das medidas (altura, altura sentada, pregas cutâneas e o perímetro braquial) foi realizado pela professora Cora Araújo e constou de explicação teórica e treinamento prático. A padronização destas medidas antropométricas foi realizada em voluntários do Corpo de Bombeiros. No Quartel, a altura e altura sentada foram medidas por um único examinador (Marcelo) e anotadas em formulário

padronizado por outro (Fabrício). As pregas cutâneas e o perímetro braquial foram medidos pelo Vagner e anotadas por Valdecir.

O treinamento da espirometria foi feito por duas pneumologistas (Ana Maria Menezes e Sílvia Macedo). Este treinamento constou de explicação teórica e testes práticos onde a qualidade do exame era debatida.

No Quartel, embora todos os rapazes tenham sido treinados, apenas um (Marcelo) realizava os exames de espirometria. Inicialmente, ele fazia uma demonstração do teste. Posteriormente, o examinado realizava um teste e após, se ele havia compreendido o teste, duas curvas espirométricas eram registradas.

### **TREINAMENTO DA EQUIPE DE COLETA DE SANGUE**

Esta equipe, treinada pelo professor Paulo Post, era constituída por auxiliares de enfermagem e estudantes de Biologia. As auxiliares possuíam bastante experiência em coleta de sangue, pois trabalhavam também no banco de sangue do Hospital de Clínicas. Os estudantes foram treinados para o processamento do sangue e o congelamento do soro.

### **ESTUDO PILOTO**

Inicialmente, foram aplicados questionários em rapazes jovens que estavam consultando no Ambulatório da Faculdade de Medicina. Depois do questionário estar totalmente corrigido, foi pedida autorização em uma escola estadual para realizar este estudo. A equipe deslocou-se até a escola e aplicou 18 questionários com alunos entre 16 e 17 anos. Nesta ocasião também se verificou a PA destes rapazes.

### **TRABALHO DE CAMPO**

#### **ENTREVISTAS REALIZADAS NO QUARTEL**

Durante o período de seleção do Exército (24 de julho a 22 de setembro de 2000), foram realizados 1849 entrevistas e exames.

A rotina diária da pesquisa durante este período está descrita abaixo.

Cerca de 100 adolescentes chegavam ao Quartel às seis horas da manhã e eram conduzidos até o refeitório.

Inicialmente, Valdecir fazia um discurso padrão, falando sobre a pesquisa. A seguir, os rapazes eram identificados por Rosângela e Valdecir e recebiam seu crachá da pesquisa. À medida que os adolescentes recebiam o crachá, passavam para a sala de entrevistas, medida da PA e para fazer a espirometria (os sorteados).

As entrevistas eram interrompidas às 7:00 h, para que o Coronel Barros fizesse um discurso sobre o trabalho do Exército. Trinta minutos depois, cada vinte rapazes recebia o crachá do Exército e passavam para uma sala reservada.

Nesta sala, a equipe da pesquisa fazia as medidas antropométricas nos adolescentes que usavam apenas roupas íntimas.

A seguir, os rapazes faziam os exames com a equipe médica do Quartel. Este exame constava de exame de visão (Tabela de Snellen) e clínico.

Quando os primeiros vinte rapazes saíam do exame médico, aqueles que tinham os dois crachás (do Exército e da Pesquisa) passavam para fazer o questionário confidencial. Este questionário tinha apenas o número do adolescente e era colocado pelo próprio rapaz em uma urna lacrada.

Às dez horas o Exército começava as entrevistas do Exército, no Posto de Aplicação de Testes (PAT1). Estas entrevistas, com uma duração individual de aproximadamente cinco minutos, eram realizadas por quatro sargentos. Eles perguntavam sobre a escolaridade, o endereço completo, a profissão e se o adolescente gostaria de ingressar no Exército.

Quando os rapazes eram liberados do PAT1, retornavam para a equipe da pesquisa. Neste momento era entregue o termo de livre consentimento. Se o rapaz

concordasse, era retirada uma amostra de sangue por uma das três auxiliares de enfermagem. O crachá da pesquisa ficava com a equipe de coleta do sangue. Em seguida, o pessoal do processamento levava o sangue para o Laboratório do Quartel (prédio na frente), onde processavam e armazenavam o soro em isopor com gelo. A seguir, levava-se para o freezer a -80°C na Faculdade de Medicina.

No final da manhã eram contabilizados todos os crachás com o número de entrevistas, questionários confidenciais, formulários com os registros da antropometria, consentimento assinado e amostra de sangue coletado.

### **ENTREVISTAS REALIZADAS NO POSTO MÉDICO DO QUARTEL**

Os rapazes que não se apresentaram para seleção militar foram contatados, por telefone ou carta, para comparecerem no Posto Médico do Quartel para participarem da pesquisa. Esta estratégia permitiu realizar 97 entrevistas e exames físicos.

### **ENTREVISTAS REALIZADAS NA FACULDADE DE MEDICINA**

Após este passo, passamos a etapa de localização dos meninos que não se alistaram e, portanto, não tinham endereço atualizado. Para isto designou-se uma auxiliar de pesquisa para investigar, a partir das informações coletadas em 1982 (“livro verde”) e confrontar com sobrenomes similares ou endereços de vizinhos.

De posse de novos endereços, foram enviadas três entrevistadoras para visitarem estes meninos e aplicarem os questionários, geral e confidencial. Neste encontro ficavam agendados data e horário para comparecerem à Faculdade, a fim de realizar os exames físicos, inclusive PA e coleta de sangue.

Nesta etapa foi oferecido, pela pesquisa, R\$ 10,00 para cada menino que lá comparecesse, com a intenção de sanar qualquer despesa que viessem a ter para chegar à Faculdade.

## **ENTREVISTAS REALIZADAS NOS DOMICÍLIOS**

Como alguns rapazes entrevistados não compareceram à Faculdade para a realização dos exames, formou-se uma equipe móvel, composta por um antropometrista, uma auxiliar de enfermagem, uma entrevistadora, que também verificava a PA e a coordenadora do trabalho de campo. Esta etapa foi finalizada em 30 de janeiro de 2001 e foram realizados mais 68 exames físicos nos adolescentes.

## **PROCESSAMENTO DAS INFORMAÇÕES**

Nesta etapa as entrevistas foram revisadas, e as questões abertas foram codificadas, feitas duas digitações e corrigidos os erros.

Este processo foi repetido para o questionário confidencial e para as medidas antropométricas.

A leitura da espirometria foi realizada por duas pessoas diferentes, que não conheciam a situação do examinado, conforme as exposições de interesse do estudo e que registravam os valores em um formulário padrão. O critério adotado para registrar os valores de volume espirométrico forçado em um segundo e a capacidade vital forçada foi a maior curva obtida pelo adolescente. Estas informações foram duplamente digitadas no *software* Epi-Info e após, feita uma conferência dos erros de digitação.

Após esta conferência, os valores extremos ( $\pm 2$  desvio padrão) foram listados e uma releitura separada foi realizada. Em sete testes houve divergência novamente nas duas leituras, então uma pneumologista foi chamada a fazer uma outra leitura.

Finalmente, após todas as etapas da pesquisa estarem digitadas e corrigidas, reuniu-se em um único banco de dados toda a informação desta coorte desde 1982.

## **PERDAS E RECUSAS**

Dos 3037 meninos da coorte, 143 haviam falecido e 2294 foram localizados em 2000. Destes, 2250 foram entrevistados. Os 44 sujeitos que não foram entrevistados

incluíam dez rapazes com doença mental e 34 que não foram localizados após várias tentativas.

A população entrevistada e os mortos compreenderam 78,8% da corte original. As entrevistas foram realizadas entre Julho de 2000 e Janeiro de 2001.

### **PERDAS E RECUSAS NA ESPIROMETRIA**

Nasceram em 1982, 244 meninos com baixo peso, dos quais 77,5% foram localizados em 2000: 132 entrevistados e 57 mortos, conforme os registos de mortalidade do Município. Cinquenta e cinco rapazes não foram localizados, mesmo sendo procurados em endereços anteriores. Foi possível obter 118 testes satisfatórios de função pulmonar, três adolescentes tiveram exames excluídos por falta de compreensão do teste, e 11 foram perdas. Entre os controles, houve apenas um exame insatisfatório, o qual foi substituído por outro indivíduo elegível.





MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
FACULDADE DE MEDICINA

## **ARTIGO 1**

# **Risk Factors for Childhood Infections and Malnutrition Protect Against Asthma in Brazilian Male Adolescents**

[Research and Practice]

Lima, Rosângela C., MD, PhD; Victora, Cesar G., MD, PhD; Menezes, Ana Maria B., MD, PhD, and Barros, Fernando C., MD, PhD.

## **ABSTRACT**

**Objectives.** To study the association between early life conditions and asthma in adolescence.

**Methods.** Population-based birth cohort study of 2,250 male 18-year-olds in Brazil, comprising 78.8% of the original cohort. Asthma was diagnosed through the ISAAC questionnaire.

**Results.** 18.6% of the adolescents presented asthma. The following childhood factors were significantly associated with increased risk: high socioeconomic status, living in uncrowded households and breastfeeding for nine months or longer. When a stricter asthma definition was used, poor nutrition and a history of helminth infections were also protective.

**Conclusions.** These results are consistent with the “hygiene hypothesis” that early exposure to infections protects against asthma. The policy implications of these findings are unclear given that risk factors for asthma protect against serious childhood diseases in developing countries.

## **INTRODUCTION**

Asthma is a major health problem for children and adolescents (1) (2). The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) (3) included 155 centers from 56

countries. Among 13-14-year-olds, prevalences of reported wheezing in the past year ranged from 6.6% in Southeast Asia to 29.7% in Australia and New Zealand (4). Prevalences tended to be higher in developed countries. In addition, several other studies show that the frequency of asthma is increasing all over the world (5-8).

Although genetic factors play an important role in an individual's risk of presenting asthma, it is unlikely that these factors account for a large fraction of the differences among populations (9). Social, environmental and behavioral factors, therefore, must play an important role, a hypothesis that is confirmed by the increasing prevalences. Many studies have assessed the role of passive smoking and air pollution (10, 11), dietary changes (12) – including breastfeeding (13, 14), - and reduced exposure to infections (11). The latter factor has been stated as the “hygiene hypothesis”; early exposure to infectious agents increases the production of Th1 lymphocytes, providing protection against IgE-mediated atopic diseases.

Wheezing in childhood represents a mixture of different conditions (15) with distinct etiologies and risk factors. It is important, therefore, to study wheezing at older ages, when the atopic conditions prevail. The ideal design for understanding the role of social, environmental and behavioral factors in adolescent health consists of prospective birth cohort studies. There are very few such studies in developing countries and this is the first large cohort to assess the influence of early risk factors on adolescent asthma.

## **METHODS**

Pelotas is a city of 320,000 inhabitants in Southern Brazil. In 1982, all 5,914 newborns in the city's three hospitals were studied, accounting for over 99% of all deliveries in the city. Mothers were interviewed and their infants were examined. This cohort was followed up on several occasions. In 1983, a 33% sample was studied (mean age 12 months); in 1984 (20 months) and 1986 (42 months), attempts were made to locate all

of the cohort children. Follow-up rates were 87% in 1984 and 84% in 1986. Details of the methodology of the early stages of the study have been presented elsewhere (16).

In 2000, all cohort boys who still lived in Pelotas were legally required to take a medical examination at the Army. On this occasion, they were invited to participate in the study and if agreeable signed an informed consent form. They then answered a standardized questionnaire and underwent anthropometric and physical examination.

The following variables were collected in the 1982 interview: monthly family income; maternal schooling; maternal age; smoking during pregnancy; parental smoking; maternal skin color; type of delivery; maternal weight gain during pregnancy; multiple births; gestational age and birthweight. Intrauterine growth retardation (IUGR) was assessed by using the 10<sup>th</sup> centile of the birthweight by gestational age curve (Williams).

In 1984, the following variables were collected: assets index (factor analysis of five household assets, type of building and number of rooms); maternal report of “asthma or bronchitis”; history of expulsion of intestinal worms; history of pneumonia; immunizations with DPT, polio and measles vaccines; number of persons per bedroom; other children in the home; piped water in the home and type of a flush toilet. For children who were not located in 1984, information on these variables was obtained from the 1986 questionnaire. All hospital admissions reported in any of the three visits were also recorded.

Also during the 1984 visit, children were weighed with portable scales (CMS model PBW-235, England) and measured with locally-made length meters. Z-scores of weight-for-age, length-for-age and weight-for-length were calculated using the NCHS standard (17).

Information on breastfeeding was collected in all visits. If the child was seen in 1983 and had already been weaned, information from this interview was used; otherwise,

information from the 1984 was used; if the child had not been seen in 1984 but was seen in 1986, the latter information was used. Very few children were exclusively breastfed at any age, due to the early introduction of other fluids. At the age of three months, it was possible to categorize children into exclusively or predominantly (breastmilk plus water or teas), partially (breastmilk plus nutritive fluids or semisolids) or not breastfed. Since exclusive or predominant breastfeeding seldom lasted after three months of age, feeding in latter ages was characterized according to the type of milk received: breast, non-breast, or both. A child characterized as receiving breast milk, say, at 9 months, was not being fed any other type of milk, but might be receiving solids or semisolids.

In 2000, information was collected on the adolescent's schooling and skin color. The prevalence of respiratory symptoms was assessed by ISAAC scale (3). This questionnaire was translated from English to Portuguese and validated by Solé et al. (18). Asthma was defined by a positive answer to the question "Have you ever had wheezing or whistling in the chest in the last 12 months?". All analyses were repeated using as a cutoff of six or more positive responses in the ISAAC scale, the cutoff validated in Brazil (18).

The study was designed to have 80% power of detecting a prevalence ratio of 1.3 as significant at the 5% level, for any exposure present in 20-70% of the sample.

Prevalence ratios (PR) and their 95 percent confidence intervals (95% CI) were estimated using Poisson regression (19) with a robust variance option in STATA 6.0 (20), allowing for maternal schooling, monthly family income and the assets index. For the breastfeeding variables, additional confounding factors were included in the analyses: crowding, maternal age, parental smoking, birthweight, gestational age, intrauterine growth retardation, multiple birth and type of delivery. Tests for linear trend were used for ordinal variables, when applicable. All statistical tests were two-sided.

## RESULTS

Of the 3,037 boys born in 1982, 143 have died and 2,294 were located in the year 2000, of whom 2,250 were interviewed. The 44 subjects who could not be interviewed included ten who presented severe mental handicap and 34 who could not be contacted despite several attempts. Those interviewed or known to have died comprised 78.8% of the original cohort. Interviews took place between July 2000 and January 2001 and all but three subjects provided valid information about the outcome.

Response rates were analyzed according to variables collected during the baseline interview in 1982 (income, maternal education, birthweight, preterm delivery and IUGR). Over three quarters of subjects in all categories were traced, with the exception of those in the lowest family income group, where 72.5% were located (data available upon request).

“Wheezing in the chest” in the last year was reported by 18.6% (95% CI 17.0%-20.2%) of all subjects. When asthma was defined using as a cutoff of six or more points in the ISAAC scale, 16.1% (95% CI 14.6%-17.7%) of the subjects were classified as having asthma. This classification identified more severe cases than the general question on wheezing.

All three socioeconomic indices – family income, maternal education and the assets index – were positively associated with asthma prevalence in the crude analyses; when these variables were adjusted for one another, only the assets index remained significant. Two variables related to crowding were significantly associated with asthma both the crude and adjusted analyses; children living in homes with a greater number of persons per bedroom or with other children presented a lower risk of asthma (Table 1).

Presence of piped water in the home and type of a flush toilet were not associated with the risk of asthma after adjustment for socioeconomic status. Likewise, no association

was found with maternal smoking during pregnancy (PR=0.97, 95% CI 0.80-1.18) nor with parental smoking (PR=0.98; 95% CI 0.81-1.19).

Table 2 shows the effects of variables related to gestation and delivery. After adjustment, only the type of delivery remained significant, with a 29% increase for babies delivered through a caesarean section. Birthweight was not associated with the risk of asthma, even when coded as an ordinal variable with several categories; also, there was no association with intrauterine growth retardation. Neither maternal age nor maternal skin color were associated with asthma (data not shown).

Several variables related to breastfeeding were investigated. Table 3 shows no significant association between feeding pattern at three months and risk of asthma. Likewise, the type of milk consumed at three and six months failed to show significant effects. However, at later ages, children who were breastfed - and particularly those receiving both breast and other milk - had higher risks of asthma than those who had stopped breastfeeding. An additional analysis (not shown in Table 3) showed that, relative to children breastfed for less than three months, those breastfed for nine months or more presented a 42% increase in prevalence (95% CI 13%-77%), after adjustment for socioeconomic variable. These results remained unchanged when other potential confounding factors (crowding, maternal age, parental smoking, birthweight, gestational age, intrauterine growth retardation, multiple birth and type of delivery) were included in the model.

Table 4 shows that being underweight or stunted at the age of 20 months, were both associated with reductions in asthma prevalence but after adjustment these associations were no longer significant.

Table 4 also shows variables related to the maternal report of morbidity. A history of having ever expelled intestinal worms and history of pneumonia were not associated

with later asthma, but maternal reports of “asthma or bronchitis” increased prevalence in adolescence by 40%.

Several other variables related to childhood infections were studied but were not found to be significant. These included all-cause hospital admissions and having been immunized with DPT, polio and measles vaccines (data not shown).

To investigate the possibility of reporting bias, the association between the adolescent’s schooling and asthma was analyzed. Relative to those with less than six years of schooling, boys with 6-9 years had a 15% decrease and those with ten or more years a 25% decrease ( $P=0.19$ ).

All analyses were repeated using as the outcome the cutoff of six or more points in the ISAAC scale (16.1% of all subjects of the subjects were classified as having asthma; these were included in the 18.6% who presented wheezing in the past year). In the adjusted analyses, the associations with the assets index, persons per bedroom, number of other children, type of delivery, breastfeeding pattern and report of asthma in 1984 remained significant. Two variables - that were not associated with any wheezing in the past year - were significantly associated with the ISAAC score: normal or high weight for age ( $PR = 2.17$ ; 95% CI 1.06 to 4.43) and report of expulsion of worms ( $PR = 0.76$ ; 95% CI 0.60 to 0.96).

## **DISCUSSION**

This is the first population-based birth cohort from a developing country reporting on risk factors for asthma in adolescence. About four in every five subjects were traced after 18 years; over 70% of individuals in every risk category were traced.

Limitations of the study include its restriction to males, the lack of information on familial history of asthma, and the absence of data on sera immunoglobulins. The finding of a direct association between wealth indicators and asthma prevalence raised



the possibility of reporting bias; however, this was not likely because adolescents with higher schooling were slightly less likely to report asthma.

Our prevalence of wheezing in the last 12 months was 18.6%, while the mean prevalence in 17 Latin American studies using the same criterion was 17%. Our prevalence of asthma using the ISAAC score was 16.1%. The only other Brazilian study using the same criteria found 22.5% prevalence in São Paulo city adolescents aged 13-14 years. Air pollution levels are high in São Paulo, but very low in Pelotas, a difference that may partly account for this difference (18).

Our analyses showed that high socioeconomic status, living in uncrowded households and breastfeeding for nine months or longer were associated with a higher risk of asthma. In addition, when the stricter definition of asthma was used, having an adequate weight or not having expelled worms were both risk factors for asthma. All these variables are well known protective factors against childhood infections. These findings are consistent with the “hygiene hypothesis”, that early exposure to infections protects against asthma (11). However, other variables associated with exposure to infectious agents – including history of pneumonia, hospital admissions and immunizations – were not associated with asthma.

Mallol et al (21) argued that the high prevalences of asthma found in 17 Latin-American studies contradict the “hygiene hypothesis”, stating that “factors that appear to protect against asthma...do not seem to play a protective role in this region”. However, this statement is based on an ecological comparison of prevalences between Latin American and other studies. No individual-level analyses were presented. Furthermore, their study sites are mostly in national capitals or other large polluted cities, being restricted to children attending school who may not be representative of the poorest populations in these countries. Our results show that - when a population-based

sample of adolescents were analyzed at the individual level – it was possible to detect several associations that support the “hygiene hypothesis”.

An interesting finding related to the type of delivery. After adjustment for socioeconomic variables, babies delivered through a Caesarean section had a 29% increase in asthma prevalence. This association persisted after adjustment for breastfeeding patterns. Annesi et al. (22) also found a similar result in France, and speculated if adverse intrauterine conditions could affect lung development. However, C-sections in Brazil appear to be more strongly associated with socioeconomic status than with gestational risk (23). Kero et al (24) recently reported an association in Finland, which they attributed to lower microbial exposure in surgically-delivered babies. In our study, the possibility of residual confounding by social status cannot be dismissed.

Of particular interest was the positive association between breastfeeding duration and asthma. Both the analyses comparing different durations of breastfeeding and those examining feeding patterns at different ages (Table 3) showed consistent results. This finding may be regarded as counterintuitive, since it had been proposed earlier that breast milk may protect against atopic disorders (13). In a 1988 review, Kramer (14) discussed methodological requirements for such studies, including a short recall period for information on breastfeeding and the needs for blinding interviewers about breastfeeding history, for considering breastfeeding for at least two months, and for having a category of babies who were exclusively breastfed (or nearly so). All criteria were met in the present study.

Two recent reviews assessed breastfeeding and childhood asthma. Gdalevich et al (13) carried out a meta-analysis of 12 prospective studies from developed countries. The summary odds ratio for the protective effect of breastfeeding was 0.70 (95% CI 0.60 to

0.81). The effect was greater when a family history of asthma was present. Takemura's et al (25) review on asthma and other atopic conditions included three studies showing protection (26-28), ten showing no association, and two reporting an increased risk. The latter were those by Martin et al. (29) and Savilahti et al. (30). Martin showed that Australian subjects aged 7-21 years with severe asthma were breastfed for longer than those with mild or moderate asthma or those without asthma. Savilahti (30) reported a higher frequency of atopic conditions in Finnish infants who were exclusive breastfed for nine months or longer. Takemura's own results show that Japanese children breastfed at the age of three months presented a 20% increase in asthma prevalence at the age of 6-15 years, after adjustment for several confounding variables.

However, as some authors have pointed out (15, 31) results from childhood studies cannot necessarily be extrapolated to adolescents, as they mix infectious wheezing conditions and atopic asthma (32); since breastfeeding may protect against the former, an overall protective effect may be found. The two reviews mentioned above identified two studies – by Martin and Takemura – including adolescents. We were able to identify another six recent papers on this issue. Of these eight studies, four reported a positive association (Martin (29), Takemura (25), Wright et al. (33) and Sears et al. (34), two a negative association (Saarinen et al. (35) and Schwartz et al. (36)) and two no association (Gustafsson et al (37) e Lewis (38)). In the Wright study, the association between breastfeeding and asthma was restricted to adolescents with a maternal history of asthma. This study provides an extensive discussion of the possible biological mechanisms behind this association (33). First, breastmilk from allergic mothers may differ from that of non-allergic mothers in ways that affect subsequent susceptibility to allergens. Second, according to the hygiene hypothesis, breastfeeding may hamper the development of immune responses due to reduced exposure to pathogens in infancy.

Our study is the first on this issue from outside developed countries. If the hygiene hypothesis is correct, any factors that protect against infections are likely to be stronger risk factors for asthma in less developed populations, since the infectious burden will be greater. Further – and better – studies are needed on this issue.

The policy implications of the current findings are not clear-cut. With a number of countries currently undergoing the epidemiologic and nutritional transitions, social, environmental and behavioral factors that protect against childhood infections and malnutrition may increase the risk of chronic diseases later in life. A recent example of this dilemma is our research on catch-up growth (39) showing that rapid growth in infancy protects against early morbidity and mortality but leads to overweight and obesity in adolescence. The results presented here may be another example of this trade-off. There is no question that breastfeeding, avoiding malnutrition and crowding, and having fewer infections are highly beneficial for infants and children, but there may be mixed consequences later in life. Given current knowledge, there is no doubt that these risk factors should be curtailed, since the benefits for young children far outweigh the later risks. This is particularly true for breastfeeding promotion. Despite its possible negative influence on asthma, it has also been associated with highly positive benefits in later life, such as higher intelligence scores in adults (40).

### **About the authors**

Rosângela da Costa Lima, Cesar G. Victora and Ana Maria B. Menezes are with the Post-Graduate Programme in Epidemiology, Universidade Federal de Pelotas. Fernando C. Barros is with the Post-Graduate Programme in Epidemiology, Universidade Federal de Pelotas and PAHO/WHO Latin-American Center for Perinatology and Human Development, Montevideo, Uruguay.

Correspondence and requests for reprints should be sent to Rosângela da Costa Lima, CP 464, 96001-970, Pelotas, RS, Brazil (e-mail: [roclima@terra.com.br](mailto:roclima@terra.com.br)).

### **Contributors**

C.G. Victora and F.C. Barros have coordinated the study since it began, in 1982. All four authors participated in the design, analysis and writing up of the present phase of the study. R.C. Lima also coordinated the field work for this phase.

### **Acknowledgments**

Study financed by the Programa Nacional de Núcleos de Excelência (PRONEX) and by the Ministry of Health of Brazil. Earlier phases of the cohort study were financed by the International Development Research Center, by the World Health Organization and by the Overseas Development Administration of the United Kingdom.

We acknowledge the logistic support of the Brazilian Army, in particular Colonel JC Poppe, Major LM Coutinho, Captain JL Barros and Mr O Petiz, and the contribution of Jaqueline Joanol Dias.

### **Human Participant Protection**

The Medical Research Board of the Federal University of Pelotas, which is affiliated with the National Commission on Research Ethics of the Brazilian Ministry of Health, has approved the study protocol.

### **REFERENCES**

1. Anderson HR, Bland JM, Patel S, Peckham C. The natural history of asthma in childhood. *J Epidemiol Community Health* 1986;40:121-9.
2. von Mutius E. Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. *Thorax* 1996;51 Suppl 1:S3-6.

3. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8(3):483-91.
4. Mallol J, Clayton T, Asher I, Williams H, Beasley R. ISAAC Findings In Children Aged 13-14 Years - An Overview. *ACI International* 1999;11(5):176-82.
5. Aberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy* 1989;19:59-63.
6. Haahtela T. Prevalence of asthma in finnish young men. *Br Med J* 1990;301:266-8.
7. Braback L, Appelberg J, Jansson U, Kalvesten L. Changes in prevalence and severity of asthma among schoolchildren in a Swedish district between 1985 and 1995. *Acta Paediatr* 2000;89(4):465-70.
8. Sears MR. Epidemiology of childhood asthma. *Lancet* 1997;350(9083):1015-20.
9. Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, Strachan DP, Weilandon SK. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC). *Int J Epidemiol* 2001;30(1):173-9.
10. Wjst M, Reitmeir P, Dold S, Wulff A, Nicolai T, Loeffelholz-Colberg v, et al. Road traffic and adverse effects on respiratory health in children. *Br Med J* 1993;307:596-600.
11. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989;299(6710):1259-60.
12. Ellwood PE, Asher I, Bjorksten B, Burr M, Pearce N, Robertson CF, et al. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: Na

ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) data. *Eur Respir J* 2001;17(3):436-43.

13. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139(2):261-6.

14. Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and a golden jubilee of controversy. *J Pediatr* 1988;112(2):181-90.

15. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332(3):133-8.

16. Barros FC, Victora CG, Vaughan JP. The Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study 1982-1987: strategies for following up 6000 children in a developing country. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 1990;4:205-20.

17. NCHS NCfHS. Growth Curves for Children, Birth - 18 years. United States. Department of Health, Education and Welfare (PHS) Publ. n° 78 - 1650 [series 11 n° 165]. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 1997.

18. Sole D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8(6):376-82.

19. Hirakata VN. Alternativas de análise para um desfecho binário em estudos transversais e longitudinais [Dissertação de Mestrado]. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas; 1999.

20. Stata Corp. 1999. Stata Statistics Software: Release 6.0. In: College Station, Texas: Stata Corporation.

21. Mallol J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000;30(6):439-44.
22. Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy* 2001;56(6):491-7.
23. Barros FC, Vaughan JP, Victora CG, Huttly SRA. Epidemic of caesarean sections in Brazil. *Lancet* 1991;338:167-9.
24. Kero J, Gissler M, Gronlund MM, Kero P, Koskinen P, Hemminki E, et al. Mode of delivery and asthma -- is there a connection? *Pediatr Res* 2002;52(1):6-11.
25. Takemura Y, Sakurai Y, Honjo S, Kusakari A, Hara T, Gibo M, et al. Relation between breastfeeding and the prevalence of asthma : the Tokorozawa Childhood Asthma and Pollinosis Study. *Am J Epidemiol* 2001;154(2):115-9.
26. Saarinen UM, Kajosaari M, Backman A, Siimes MA. Prolonged breast-feeding as prophylaxis for atopic disease. *Lancet* 1979;2(8135):163-6.
27. Hide DW, Guyer BM. Clinical manifestations of allergy related to breast and cows' milk feeding. *Arch Dis Child* 1981;56(3):172-5.
28. Raisler J, Alexander C, O'Campo P. Breast-feeding and infant illness: a dose-response relationship? *Am J Public Health* 1999;89(1):25-30.
29. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. Natural history of allergy in asthmatic children followed to adult life. *Med J Aust* 1981;2(9):470-4.
30. Savilahti E, Tainio VM, Salmenpera L, Sidmes MA, Perheentura J. Prolonged exclusive breast feeding and heredity as determinants in infantile atopy. *Arch Dis Child* 1987;62:269-73.
31. Withers NJ, Low L, Holgate ST, Clough JB. The natural history of respiratory symptoms in a cohort of adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(2):352-7.



32. Martinez F, Stern D, Wright AL, Taussig LM, Halonen M, Associates. TGHM. Association of non-wheezing lower respiratory tract illnesses in early life with persistently diminished serum IgE levels. *Thorax* 1995;50:1067-72.
33. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56(3):192-7.
34. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360(9337):901-7.
35. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995;346:1065-9.
36. Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(3):555-62.
37. Gustafsson D, Lowhagen T, Andersson K. Risk of developing atopic disease after early feeding with cows' milk based formula. *Arch Dis Child* 1992;67(8):1008-10.
38. Lewis S, Butland B, Strachan D, Bynner J, Richards D, Butler N, et al. Study of the aetiology of wheezing illness at age 16 in two national British birth cohorts. *Thorax* 1996;51(7):670-6.
39. Victora CG, Barros FC. Commentary: The catch-up dilemma - relevance of Leitch's 'low-high' pig to child growth in developing countries. *Int J Epidemiol* 2001;30:1-4.
40. Mortensen EL, Michaelsen KF, Stephanie AS, Reinisch JM. The Association Between Duration of Breastfeeding and Adult Intelligence. *JAMA* 2002;287(18):2365-71.

Table 1. Prevalence ratios (PR) and their 95% confidence intervals (95%CI) for asthma according to socioeconomic and enviromental factors. Pelotas, Brazil.

| Variable (year)                        | No. * | Prevalence | Crude PR (95%CI) | Adjusted PR (95%CI) |
|--|-------|------------|------------------|---------------------|
| Monthly family income - in US\$ (1982) |       |            |                  | ‡                   |
| <50                                    | 420   | 16.4%      | 1.00             | 1.00                |
| 50-                                    | 1102  | 17.1%      | 1.04 (0.81-1.34) | 0.94 (0.72-1.23)    |
| 150-                                   | 448   | 21.2%      | 1.29 (0.98-1.71) | 1.09 (0.80-1.50)    |
| ≥300                                   | 269   | 23.8%      | 1.45 (1.07-1.96) | 1.10 (0.73-1.65)    |
| P-value†                               |       |            | 0.02             | 0.66                |
| Maternal schooling - in years (1982)   |       |            |                  | §                   |
| 0-4                                    | 698   | 17.0%      | 1.00             | 1.00                |
| 5-8                                    | 987   | 17.3%      | 1.02 (0.82-1.26) | 0.99 (0.78-1.24)    |
| 9-11                                   | 243   | 21.8%      | 1.28 (0.96-1.71) | 1.12 (0.81-1.55)    |
| ≥12                                    | 315   | 23.2%      | 1.36 (1.05-1.76) | 1.05 (0.73-1.50)    |
| P-value†                               |       |            | 0.04             | 0.86                |
| Assets index (1984)                    |       |            |                  |                     |
| 1                                      | 370   | 13.2%      | 1.00             | 1.00                |
| 2                                      | 383   | 18.5%      | 1.40 (1.00-1.96) | 1.40 (0.99-1.95)    |
| 3                                      | 464   | 19.2%      | 1.45 (1.05-2.00) | 1.39 (1.00-1.95)    |
| 4                                      | 532   | 18.8%      | 1.42 (1.04-1.94) | 1.30 (0.93-1.84)    |
| 5                                      | 318   | 26.1%      | 1.97 (1.43-2.71) | 1.78 (1.24-2.55)    |
| P-value†                               |       |            | 0.001            | 0.02                |
| Number of persons per bedroom (1984)   |       |            |                  | ¶                   |
| <2                                     | 409   | 26.7%      | 1.00             | 1.00                |
| ≥2                                     | 1753  | 16.8%      | 0.63 (0.52-0.76) | 0.67 (0.53-0.86)    |
| P-value†                               |       |            | 0.0000           | 0.001               |
| Other children in the home (1984)      |       |            |                  | ¶                   |
| 0                                      | 556   | 23.6%      | 1.00             | 1.00                |
| ≥1                                     | 1580  | 17.2%      | 0.73 (0.61-0.88) | 0.72 (0.60-0.87)    |
| P-value†                               |       |            | 0.0008           | 0.0007              |

\* Totals may not add to 2247 due to missing data

†  $\chi^2$  test for heterogeneity for variables with two categories,  $\chi^2$  test for trend for variables with three or more categories.

‡ Adjusted for maternal education and the assets index; § Adjusted for family income and the assets index; || Adjusted for family income and maternal education and

¶ Adjusted for family income, maternal education and the assets index.

Table 2. Prevalence ratios (PR) and their 95% confidence intervals (95%CI) for asthma according to variables related to gestation and delivery. Pelotas, Brazil.

| Variable (year)                                      | No. * | Prevalence | Crude PR (95%CI) | Adjusted PR (95%CI) |
|--|-------|------------|------------------|---------------------|
| Maternal weight gain during pregnancy - in kg (1982) |       |            |                  | ‡                   |
| <9.6   | 572   | 15.4%      | 1.00             | 1.00                |
| ≥9.6   | 1158  | 19.5%      | 1.27 (1.01-1.59) | 1.13 (0.90-1.42)    |
| P-value†   |       |            | 0.04             | 0.29                |
| Type of delivery (1982)                              |       |            |                  | ‡                   |
| vaginal  | 1591  | 16.9%      | 1.00             | 1.00                |
| Caesarean  | 656   | 22.6%      | 1.33 (1.12-1.60) | 1.29 (1.07-1.55)    |
| P-value†   |       |            | 0.002            | 0.007               |
| Multiple births (1982)                               |       |            |                  | ‡                   |
| no   | 2211  | 18.4%      | 1.00             | 1.00                |
| yes  | 36    | 27.8%      | 1.51 (0.88-2.57) | 1.45 (0.84-2.51)    |
| P-value†   |       |            | 0.13             | 0.18                |
| Gestational age - in weeks (1982)                    |       |            |                  | ‡                   |
| <37  | 214   | 22.0%      | 1.00             | 1.00                |
| ≥37  | 1605  | 18.6%      | 0.85 (0.65-1.11) | 0.81 (0.61-1.06)    |
| P-value†   |       |            | 0.24             | 0.12                |
| Birthweight - in g (1982)                            |       |            |                  | ‡                   |
| <2500  | 132   | 17.4%      | 1.00             | 1.00                |
| ≥2500  | 2115  | 18.6%      | 1.07 (0.73-1.57) | 1.07 (0.72-1.58)    |
| P-value†   |       |            | 0.73             | 0.75                |
| Intrauterine growth retardation (1982)               |       |            |                  | ‡                   |
| no   | 1546  | 19.5%      | 1.00             | 1.00                |
| yes  | 273   | 16.1%      | 0.83 (0.62-1.10) | 0.84 (0.62-1.14)    |
| P-value†   |       |            | 0.19             | 0.26                |

\* Totals may not add to 2247 due to missing data

†  $\chi^2$  test for heterogeneity

‡ Adjusted for family income, maternal education and the assets index

Table 3. Prevalence ratios (PR) and their 95% confidence intervals (95%CI) for asthma according to breastfeeding. Pelotas, Brazil.

| Variable (year)                              | No. * | Prevalence | Crude PR (95%CI) | Adjusted PR (95%CI) |
|--|-------|------------|------------------|---------------------|
| Feeding pattern at 3 months (1983-86)        |       |            |                  | ‡                   |
| exclusive                                    | 578   | 20.9%      | 1.26 (1.02-1.54) | 1.22 (0.99-1.51)    |
| partial                                      | 541   | 20.0%      | 1.20 (0.97-1.48) | 1.18 (0.95-1.47)    |
| not breastfed                                | 1128  | 16.7%      | 1.00             | 1.00                |
| P-value†                                     |       |            | 0.06             | 0.13                |
| Type of milk received at 3 months (1983-86)  |       |            |                  | ‡                   |
| breast                                       | 679   | 20.9%      | 1.25 (1.03-1.53) | 1.22 (1.00-1.50)    |
| mixed  | 440   | 19.8%      | 1.19 (0.94-1.49) | 1.17 (0.93-1.47)    |
| non-breast                                   | 1128  | 16.7%      | 1.00             | 1.00                |
| P-value†                                     |       |            | 0.06             | 0.13                |
| Type of milk received at 6 months (1983-86)  |       |            |                  | ‡                   |
| breast                                       | 353   | 22.1%      | 1.27 (1.02-1.58) | 1.26 (1.00-1.58)    |
| mixed  | 264   | 20.8%      | 1.20 (0.92-1.55) | 1.19 (0.91-1.54)    |
| non-breast                                   | 1630  | 17.4%      | 1.00             | 1.00                |
| P-value†                                     |       |            | 0.07             | 0.09                |
| Type of milk received at 9 months (1983-86)  |       |            |                  | ‡                   |
| breast                                       | 207   | 22.7%      | 1.30 (0.99-1.71) | 1.34 (1.02-1.75)    |
| mixed  | 204   | 24.5%      | 1.41 (1.08-1.83) | 1.41 (1.08-1.83)    |
| non-breast                                   | 1836  | 17.4%      | 1.00             | 1.00                |
| P-value†                                     |       |            | 0.01             | 0.009               |
| Type of milk received at 12 months (1983-86) |       |            |                  | ‡                   |
| breast                                       | 138   | 21.0%      | 1.18 (0.84-1.65) | 1.26 (0.90-1.77)    |
| mixed  | 185   | 24.3%      | 1.36 (1.04-1.79) | 1.39 (1.06-1.82)    |
| non-breast                                   | 1924  | 17.8%      | 1.00             | 1.00                |
| P-value†                                     |       |            | 0.06             | 0.03                |

\* Totals may not add to 2247 due to missing data

†  $\chi^2$  test for trend

‡ Adjusted for family income, maternal education and the assets index

Table 4. Prevalence ratios (PR) and their 95% confidence intervals (95%CI) for asthma according to nutritional and morbidity variables. Pelotas, Brazil.

| Variable (year)                       | No. * | Prevalence | Crude PR (95%CI) | Adjusted PR (95%CI) |
|---------------------------------------|-------|------------|------------------|---------------------|
| Weight-for-age - in Z-score (1984)    |       |            |                  | ‡                   |
| <-2                                   | 102   | 10.8%      | 1.00             | 1.00                |
| ≥-2                                   | 1962  | 19.4%      | 1.80 (1.02-3.17) | 1.59 (0.90-2.80)    |
| P-value†                              |       |            | 0.04             | 0.11                |
| Length-for-age - in Z-score (1984)    |       |            |                  | ‡                   |
| <-2                                   | 231   | 13.9%      | 1.00             | 1.00                |
| ≥-2                                   | 1833  | 19.6%      | 1.42 (1.01-1.98) | 1.24 (0.88-1.75)    |
| P-value†                              |       |            | 0.04             | 0.23                |
| Weight-for-length - in Z-score (1984) |       |            |                  | ‡                   |
| <-1                                   | 228   | 17.1%      | 1.00             | 1.00                |
| ≥-1                                   | 1836  | 19.2%      | 1.12 (0.83-1.52) | 1.03 (0.76-1.40)    |
| P-value†                              |       |            | 0.45             | 0.84                |
| Expulsion of intestinal worms (1984)  |       |            |                  | ‡                   |
| no                                    | 1414  | 20.4%      | 1.00             | 1.00                |
| yes                                   | 648   | 15.7%      | 0.77 (0.63-0.95) | 0.85 (0.69-1.05)    |
| P-value†                              |       |            | 0.01             | 0.14                |
| Pneumonia (1984)                      |       |            |                  | ‡                   |
| no                                    | 1699  | 19.1%      | 1.00             | 1.00                |
| yes                                   | 368   | 18.2%      | 0.95 (0.75-1.21) | 1.04 (0.82-1.33)    |
| P-value†                              |       |            | 0.68             | 0.73                |
| Asthma or bronchitis (1984)           |       |            |                  | ‡                   |
| no                                    | 1654  | 17.8%      | 1.00             | 1.00                |
| yes                                   | 413   | 23.7%      | 1.33 (1.09-1.63) | 1.40 (1.14-1.72)    |
| P-value†                              |       |            | 0.005            | 0.001               |

\* Totals may not add to 2247 due to missing data

†  $\chi^2$  test for heterogeneity

‡ Adjusted for family income, maternal education and the assets index



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
FACULDADE DE MEDICINA

## **ARTIGO 2**

**Peso ao nascer, nascimento pré-termo e restrição do crescimento intra-uterino e  
função pulmonar na adolescência**

Birth weight, preterm delivery, and intra-uterine growth restriction and respiratory  
function in adolescence

Rosângela da C. Lima <sup>1</sup>

Cesar G. Victora <sup>1</sup>

Ana Maria B. Menezes <sup>1</sup>

Fernando C. Barros <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas,  
Caixa Postal 464, CEP 96001-970, Pelotas, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Centro Latino-Americano de Perinatologia e Desenvolvimento Humano, Montevideo,  
Uruguay.

## **Abstract**

**Objectives:** to study the associations between birthweight, preterm delivery, and intra-uterine growth restriction (IUGR), and respiratory function in 18-year-olds.

**Design:** birth cohort, population-based

**Results:** children with low birthweight (<2,500g) had a 0.166 l reduction in forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>), and a 0.141 l reduction in forced vital capacity (FVC), compared to those born weighing 2,500g or more. These differences did not remain significant after adjustments. After separating low birthweight children into those with preterm delivery and with intrauterine growth restriction, the latter presented a significant reduction in both FEV<sub>1</sub> and FVC, when compared to the reference group. These differences disappeared after adjustments for confounders. Preterm delivery was not associated with poor lung function.

**Conclusions:** In spite of not being significantly associated to FEV<sub>1</sub> and FVC, prevention of low birthweight must continue because they are an important risk factor for a number of other outcomes, such as infant mortality.

**Keywords:** birthweight, lung, respiratory function.



## **Resumo**

**Objetivos:** estudar as associações entre o baixo peso, nascimento pré-termo e restrição do crescimento intra-uterino (RCIU) e a função pulmonar em adolescentes com 18 anos.

**Delineamento:** coorte de nascimento, de base populacional.

**Resultados:** As crianças nascidas com baixo peso ( $< 2500\text{g}$ ) apresentaram uma redução de 0,166 l de volume expiratório forçado ( $\text{VEF}_1$ ), e de 0, 141 l de capacidade vital forçada (CVF), do que aquelas nascidas com  $\geq 2500\text{g}$ . Estas diferenças deixaram de ser significativas após ajustes para fatores de confusão. Após a separação de crianças de baixo peso em nascimento pré-termo e RCIU, as últimas apresentaram uma significativa redução em  $\text{VEF}_1$  e CVF, quando comparadas ao grupo de referência. Estas diferenças desapareceram na análise ajustada. O nascimento pré-termo não esteve associado a uma pior função pulmonar.

**Conclusões:** Apesar de não estar significativamente associado ao  $\text{VEF}_1$  e CVF, a prevenção do baixo peso ao nascer deveria continuar porque ele é fator de risco para inúmeros outros desfechos, tais como a mortalidade infantil.

**Palavras chave:** peso ao nascer, pulmão, função respiratória

## **Introdução**

Recentemente, diversos autores têm investigado a associação entre a desnutrição em períodos específicos no início da vida com o aparecimento de doenças crônicas de adultos.

O déficit na função pulmonar é um dos tópicos investigados. A plausibilidade biológica para esta associação consiste em que o feto adaptaria seu crescimento como uma resposta à restrição de nutrientes e oxigênio, o que poderia levar a mudanças permanentes na estrutura e fisiologia pulmonar (Barker, 1991). Os parâmetros de função pulmonar mais freqüentemente avaliados são o volume expiratório forçado em um segundo (VEF<sub>1</sub>) e a capacidade vital forçada (CVF).

Os resultados da literatura têm sido contraditórios. Seis estudos (Barker et al., 1991, Chan et al., 1989a; Galdes-Sebaldo et al., 1989; Kitchen et al., 1992; Rona et al., 1993; Stein et al., 1997) encontraram um efeito positivo do peso ao nascer sobre a VEF<sub>1</sub> em escolares, adolescentes ou adultos. Entretanto, outros oito estudos (Cheung et al., 2001; Doyle et al., 1996; Harding et al., 2000; Lercher & Schmitzberger, 1997; Matthes et al., 1995; Nikolajev et al., 1998; Shaheen et al., 1998; Wjst et al., 1998) não encontraram associações significativas, embora em sete desses as associações tenham sido no sentido positivo. Em relação à capacidade vital, os resultados também são divergentes. Enquanto quatro autores (Galdes-Sebaldo et al. 1989; Kitchen et al., 1992; Rona et al., 1993; Stein et al., 1997) encontraram um efeito positivo significativo, outros dez estudos (Barker et al., 1991; Chan et al., 1989b; Doyle et al., 1996; Hakulinen et al., 1990; Lercher & Schmitzberger, 1997; Matthes et al., 1995; Nikolajev et al., 1998; Shaheen et

al., 1998; Wjst et al., 1998) observaram uma associação direta, mas não significativa. Uma dificuldade na avaliação destes resultados é o uso de distintos pontos de corte para peso ao nascer e a falta de uniformidade na seleção de fatores de confusão. Com exceção de dois estudos (Cheung et al., 2001; Stein et al., 1997), todos os demais estudos foram realizados em países desenvolvidos.

Alguns autores têm investigado o efeito de subgrupos de crianças com baixo peso ao nascer: crianças pré-termo e com restrição do crescimento intra-uterino (RCIU). A maioria dos estudos não relata associação entre nascimento pré-termo e função pulmonar, indicando que possivelmente o RCIU seja o principal responsável pelas associações encontradas (Barker et al., 1991; Doyle et al., 1996; Galdes-Sebaldt et al., 1989; Hakulinen et al., 1990; Kelly et al., 1995; Rona et al., 1993).

O objetivo deste artigo foi estudar a associação entre o baixo peso e seus subgrupos e a função pulmonar em adolescentes brasileiros, do sexo masculino e com aproximadamente 18 anos, acompanhados desde o nascimento. Este é um dos poucos estudos de coorte, em países em desenvolvimento (Harpham et al.), que tem um longo período de acompanhamento.

## **Metodologia**

No período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 1982, todos os 6011 nascimentos ocorridos nos três hospitais da cidade de Pelotas, RS, foram estudados. Estes nascimentos representaram 99,2% dos partos ocorridos na cidade. As mães foram pesadas, medidas e entrevistadas sobre questões sócio-econômicas, demográficas,

gestacionais e de saúde. Os 5914 nascidos vivos foram pesados com balanças pediátricas (Filizolla™, Brasil) com precisão de 10 gramas, calibradas regularmente. Desde então, esta coorte foi visitada em diversas ocasiões, sendo também monitorados os óbitos ocorridos (Victora et al.).

Em 2000, durante o Alistamento Militar obrigatório, foram buscados os adolescentes do sexo masculino da coorte. Dos 3037 meninos nascidos em 1982, 147 haviam falecido e 2250 foram entrevistados, pesados e medidos entre julho de 2000 a janeiro de 2001 (Victora et al.). Entre estes, foram realizados testes de função pulmonar nos adolescentes nascidos com menos de 2500 g. Para cada um destes, foram selecionados aleatoriamente dois indivíduos com peso ao nascer  $\geq 2500$  g.

O tamanho de amostra foi calculado para detectar uma diferença média de 0,2 l no volume expiratório forçado em um segundo (VEF<sub>1</sub>) entre os dois grupos com um nível de significância de 0,05 e um poder estatístico de 0,90, assumindo um desvio padrão igual a 0,50 l (valor mediano na literatura revisada). A amostra necessária foi estimada em 119 e 238 indivíduos, respectivamente.

Oito entrevistadores treinados aplicaram os questionários padronizados. Posteriormente, os rapazes eram conduzidos a uma sala reservada para os exames. Um único entrevistador treinado verificou o peso e a altura dos adolescentes. A altura foi medida com um estadiômetro CMS (Londres, Inglaterra), com precisão de 1mm. O peso foi registrado na balança eletrônica de análise de composição corporal (modelo TBF-305; Tóquio, Japão). Durante a realização destas medidas, os examinados estavam apenas de roupas íntimas.

As medidas de função pulmonar foram obtidas por um único examinador, através de um espirômetro modelo S (Vitalograph, Buckingham<sup>TM</sup>, England), calibrado diariamente com uma seringa de três litros. Após uma demonstração, o entrevistado realizava um teste, após o qual duas curvas satisfatórias e reprodutíveis foram registradas (Vitalogram Charts<sup>TM</sup>, Buckingham, England). Foram considerados exames satisfatórios e reprodutíveis aqueles em que o contorno foi adequado e sem artefatos e com diferença máxima entre as curvas de 150 ml. Durante os testes de função respiratória os examinados estavam sentados, com clipe nasal e utilizaram bocal descartável de papelão. As medidas obtidas foram o VEF<sub>1</sub> e a capacidade vital forçada (CVF). A maior curva de cada entrevistado foi selecionada para a análise (Pereira, 1996). Duas pessoas treinadas realizaram separadamente a leitura das medidas. Posteriormente, foi calculada a média das duas leituras. Para sete sujeitos, houve divergência superior a dois desvios padrão; para estes, um árbitro (pneumologista) refez a leitura. Nenhum dos entrevistadores, examinadores ou árbitros conhecia o peso ao nascer dos sujeitos selecionados para o estudo.

Inicialmente, o peso foi analisado de forma dicotômica, sendo o baixo peso definido como peso inferior a 2500 gramas. Posteriormente, o peso ao nascer foi incluído no modelo categorizado em seis grupos (<2000g, 2000g-, 2500g-, 3000g-, 3500g- e 4000g+). A restrição do crescimento intra-uterino foi definido como peso de nascimento inferior ao percentil 10 para idade gestacional e sexo (Williams et al., 1982) e os nascimentos foram considerados como pré-termo quando a idade gestacional (calculada através da data da última menstruação) foi inferior a 37 semanas. Para 69 crianças desta amostra não foi possível estimar a idade gestacional, pois a mãe não soube informar a data da última menstruação – estas crianças foram incluídas na categoria “ignorado”.

Diversas variáveis coletadas na fase inicial (1982) do estudo de coorte foram avaliadas como possíveis fatores de confusão. Essas incluíram: renda familiar (em salários mínimos mensais), escolaridade materna (anos completos de estudo), idade materna (em anos), altura materna (em cm), peso no início da gravidez (em kg), número diário de cigarros fumados durante a gravidez (nenhum, 1-14 e 15 ou mais cigarros), estado marital (com ou sem companheiro), número de gestações prévias, intervalo de nascimento (em meses), número de filhos prévios com baixo peso, número de consultas pré-natais e a presença de morbidade materna ou do recém-nascido (diabete, hipertensão, hemorragia, eclâmpsia e membrana hialina). Além disso, foi incluída a cor da pele (perguntada ao adolescente em 2000) como possível fator de confusão. Algumas variáveis foram avaliadas como possíveis fatores mediadores, incluindo hospitalizações por pneumonia na infância (1984 ou 1986), tabagismo, obesidade (IMC), ocupação, atividade física e doenças respiratórias (chiado no peito no último ano e gripe e resfriado no último mês).

Para identificar possíveis fatores de confusão, testou-se a associação entre esses e, por um lado, o baixo peso ao nascer (teste do qui-quadrado) e, por outro lado, as médias de VEF<sub>1</sub> e CVF (através de análise de variância). Para a análise de associações com fatores de confusão, os valores de função pulmonar foram ponderados. O fator de ponderação, associado ao delineamento do estudo, foi de 0,270 para os adolescentes nascidos com baixo peso e de 1,365 para os demais. As variáveis que apresentaram alguma associação ( $P < 0,20$ ) com a exposição e com os desfechos foram levadas para regressão linear múltipla através de um modelo linear generalizado. Quando indicado, a altura do adolescente foi incluída nessa equação. Os dados foram analisados através dos pacotes

estatísticos SPSS (SPSS Incorporation, 1997) for Windows e STATA 7.0 (STATA CORP, 2001).

Posteriormente, esta análise foi repetida para comparar os três diferentes grupos de baixo peso (RCIU, pré-termo e ambos) com o grupo de adolescentes sem baixo peso nem tampouco RCIU ou nascimento pré-termo.

## **Resultados**

Dos 3037 meninos da coorte, 244 nasceram com baixo peso, dos quais 77,5% foram localizados em 2000: 132 entrevistados e 57 mortos, conforme os registros de mortalidade do município. Cinquenta e cinco rapazes não foram localizados, mesmo sendo procurados em endereços anteriores. Foi possível obter 118 testes satisfatórios de função pulmonar, três adolescentes tiveram exames excluídos por falta de compreensão do teste, e 11 foram perdidos. Entre os controles, houve apenas um exame insatisfatório, o qual foi substituído por outro indivíduo elegível.

A Tabela 1 apresenta algumas características das mães e dos adolescentes de ambos os grupos de peso ao nascer. As mães de adolescentes que nasceram com baixo peso apresentaram menor renda familiar, escolaridade, estatura e peso no início da gravidez e maior prevalência de tabagismo na gestação. A idade gestacional foi 2,5 semanas menor no grupo de baixo peso. Em 2000, os adolescentes de baixo peso ao nascer apresentaram menor escolaridade, altura e peso do que os demais. Não houve diferença significativa em termos de idade ou de tabagismo.

A Figura 1 mostra as distribuições de VEF<sub>1</sub> e CVF para os dois grupos. Apesar de uma aparente assimetria na distribuição, os testes para desvio da normalidade não foram significativos. Para o grupo de baixo peso, os testes de Shapiro & Wilk (Christensen et al., 1985) para VEF<sub>1</sub> e CVF foram iguais a P=0,26 e P=0,90, respectivamente. O outro grupo apresentou valores de P=0,37 e P=0,99, respectivamente para VEF<sub>1</sub> e CVF.

A média de VEF<sub>1</sub> (Tabela 2) entre os adolescentes nascidos com baixo peso foi cerca de 5% inferior a do grupo de referência (P=0,01). Para o total da amostra, a média ponderada de VEF<sub>1</sub> foi igual a 4,45 (EP=0,04). A capacidade vital forçada média foi de, respectivamente, 4,80 e 4,94 l (P=0,06), sendo a média ponderada igual a 4,94 (EP=0,05). Na análise não ajustada, houve tendências significativas de aumento de VEF<sub>1</sub> e CVF com aumento do peso ao nascer. A análise de subgrupos de crianças de baixo peso mostrou que aquelas com restrição de crescimento – e não as crianças pré-termo – apresentavam função pulmonar reduzida em relação ao grupo de referência (crianças com peso adequado, nascidas a termo e sem RCIU).

Como existe associação importante entre função respiratória e altura, é praxe ajustar as medidas de função pulmonar para esta variável. A Tabela 2 mostra que os resultados foram substancialmente afetados por esse ajuste, sendo que todas as diferenças deixaram de ser significativas.

Os resultados da regressão linear são apresentados na Tabela 3. As demais variáveis investigadas como fatores de confusão ou como mediadores não estiveram associadas (P<0,20) com a exposição ou com o desfecho e, portanto não foram incluídas na análise multivariada.



Os valores de  $VEF_1$  foram significativamente inferiores nas crianças com baixo peso ao nascer, na análise bruta. Para a CVF esta diferença foi quase significativa ( $P=0,06$ ). No entanto, os resultados ajustados para fatores de confusão presentes na época do nascimento, assim como os coeficientes ajustados para a altura do adolescente, deixaram de ser significativos.

Os coeficientes de correlação parcial, ajustados para altura e fatores de confusão, entre peso ao nascer em gramas com  $VEF_1$  e CVF foram iguais a  $-0,005$  ( $P=0,93$ ) e  $0,071$  ( $P=0,22$ ), respectivamente.

A Tabela 3 também mostra os coeficientes de regressão dos subgrupos de baixo peso, agora comparados com crianças com peso  $\geq 2500$  g, nascidas a termo e sem RCIU. Apenas o RCIU esteve significativamente associado com a função pulmonar na análise bruta. Porém, estas associações desapareceram na análise ajustada.

## **Discussão**

O delineamento prospectivo utilizado neste artigo apresenta algumas vantagens em relação aos demais delineamentos. A coleta das exposições - peso ao nascer e idade gestacional - e dos fatores de confusão foi realizada no período pós-parto, evitando que o viés de memória afetasse estas informações. O fato de que todos os nascimentos ocorridos na cidade tenham sido incluídos no estudo de perinatal, e que tenham sido utilizadas amostras aleatórias nos acompanhamentos seguintes, parece ter evitado também o viés de seleção.

Outro foi um aspecto importante foi que a equipe de pesquisa em 2000 não conhecia nenhuma das informações obtidas (“cegamento”) anteriormente na coorte, evitando assim que os influenciassem de algum modo às informações. Além disso, todos os exames foram realizados por um único técnico, o que permitiu obter uma maior padronização das medidas de função pulmonar.

A utilização de uma coorte de nascimentos possibilitou uma uniformidade na idade na idade dos respondentes ao contrário de estudos que incluem distintas idades. Além disso, todos os examinados estavam próximos ao seu pico máximo de função pulmonar (ao redor dos 20 anos) permitindo melhor comparabilidade, uma vez que a idade tem grande influência nas medidas.

Entretanto, estudos de coorte apresentam como desvantagem uma possibilidade grande de perdas após um longo período de acompanhamento. Neste estudo, mesmo com uma grande busca (Victora et al.) em endereços antigos, 22,5% dos sujeitos nascidos com baixo peso não foram localizados. Porém, acredita-se que não houve viés de seleção importante, pois estas perdas foram distribuídas de forma semelhante entre categorias das variáveis socioeconômicas, sendo que pelo menos 70% dos jovens, em cada categoria de renda familiar e escolaridade materna, da coorte original, foram localizados em 2000 (Victora et al.).

Quanto à leitura manual dos valores espirométricos, o que poderia ser uma limitação, os dados foram lidos por duas pessoas que não conheciam o peso ao nascer dos adolescentes, com uma pequena discordância nos resultados.

O fato de o delineamento ser baseado no peso ao nascer e não na idade gestacional excluiu algumas crianças com RCIU (12%) e algumas nascidas pré-termo (3,3%) que apresentaram 2500 g ou mais.

Deve-se ainda levar em conta o viés de sobrevivência dos adolescentes nascidos com pré-termo, uma vez que a mortalidade em 1982 foi três vezes maior nas crianças pré-termo do que naquelas que apresentaram RCIU (Victora et al., 1989).

As crianças nascidas com peso inferior a 2500 g apresentaram uma redução de 0,166 l de VEF<sub>1</sub>, e de 0,141 l de CVF, do que aquelas nascidas com  $\geq 2500$ g. Estas diferenças deixaram de ser significativas quando fatores de confusão foram considerados.

Quando, ainda na análise bruta, crianças com menos de 2500 g foram separadas em pré-termo e RCIU, as últimas apresentaram uma redução de 0,263 l de VEF<sub>1</sub> e 0,302 l de CVF, respectivamente, comparadas com crianças com mais de 2500 g, nascidas a termo e sem RCIU. Estas diferenças não se mantiveram na análise ajustada. Associações entre RCIU e função pulmonar também foram relatadas por Rona et al (Rona et al., 1993), que encontraram coeficientes de regressão linear de 0,502 e 0,475 para VEF<sub>1</sub> e CVF, após ajuste para fatores de confusão. O estudo de Lercher & Schmitzberger (1997) também apresentou coeficientes ajustados significativos para estas duas medidas (0,09 e 0,08 para VEF<sub>1</sub> e CVF, respectivamente). Porém, dois outros estudos não encontraram associações significativas nas análises ajustadas. Chan et al.(1989b) relata uma redução de 0,09 l na VEF<sub>1</sub> e 0,02 l na CVF e McLeod et al (1996) apenas menciona que não houve associação significativa, mas não especifica a magnitude da diferença.

O nascimento pré-termo não esteve associado com um efeito a longo prazo na função pulmonar, tanto na análise bruta quanto na ajustada. Este achado concorda com os estudos de nascimento pré-termo revisados (Doyle et al., 1996; Kelly et al., 1995; Wjst et al., 1998) que discutem que o principal efeito do nascimento pré-termo seria em relação a hiperreatividade brônquica e não na função pulmonar. É importante levar em conta que o grupo de adolescentes prematuros constitui um grupo muito selecionado, pois as condições de atendimento neonatal na cidade, em 1982, eram precárias, sendo o coeficiente de mortalidade neonatal, entre crianças pré-termo, de 104 por mil recém nascidos.

Alguns aspectos da análise estatística merecem ser discutidos. É praxe ajustar para a altura ao estudar os efeitos do baixo peso ao nascer sobre a função pulmonar. No entanto, a altura do adolescente ou adulto não preenche um dos requisitos para ser um fator de confusão (Rothman et al., 1998), ou seja, pode ser um fator mediador na associação estudada, uma vez que o peso ao nascer é também um determinante da altura do adulto (na presente amostra, adolescentes com peso ao nascer inferior a 2500 g foram 2,4 cm menores do que os demais). As análises ajustadas para altura, portanto, indicariam um possível efeito direto do baixo peso ao nascer sobre o desenvolvimento pulmonar *in utero*, independentemente de seu efeito sobre o tamanho do indivíduo como um todo. A interpretação dos presentes resultados, no entanto, é clara, uma vez que o ajuste para fatores de confusão presentes por ocasião do parto - mesmo sem incluir no modelo a altura do adolescente - já foi suficiente para eliminar as associações observadas.

Informações detalhadas sobre as infecções na infância seriam importantes para a avaliação de fatores pós-natais. Entretanto, apenas as hospitalizações por pneumonia e asma na infância foram registradas em 1982. Neste estudo, estas duas variáveis não estiveram associadas com as medidas de função pulmonar. Este resultado diverge do estudo de Barker et al. (1991) que encontrou um efeito das doenças na infância independente do peso ao nascer. Von Mutius et al. (1993) relata que não está claro se a pneumonia na infância causaria uma perda na função pulmonar adulta ou se pneumonia é mais freqüente em crianças que tem pior função pulmonar antes da doença.

Em resumo, a literatura sobre o efeito do baixo peso ao nascer como determinante da função pulmonar é controversa, e os presentes resultados contribuem para os diversos estudos que não encontraram associação significativa. Porém, mesmo apesar da ausência de efeito, os programas de saúde devem continuar a promover esforços para reduzir a prevalência de baixo peso ao nascer e de RCIU, assim como os nascimentos pré-termo, pois estes constituem fatores de risco para outros desfechos, como a mortalidade infantil (Barros et al., 1987a; Barros et al., 1987b; Menezes et al., 1998).

Tabela 1. Características maternas e dos adolescentes conforme grupos de peso ao nascer.

| Variável                                  | Peso ao nascer |              | P                   |
|---|----------------|--------------|---------------------|
|   | <2500 g        | ≥2500 g      |                     |
| Mães                                      |                |              |                     |
| Renda familiar (%<1 salário mínimo)       | 32,2           | 15,7         | <0,001 <sup>a</sup> |
| Escolaridade em anos (média, DP)          | 5,8 (3,7)      | 6,9 (4,4)    | 0,05 <sup>b</sup>   |
| Idade em anos (média, DP)                 | 26,4 (6,5)     | 26,0 (5,9)   | 0,54 <sup>c</sup>   |
| Altura em cm (média, DP)                  | 155,6 (0,05)   | 157,8 (0,07) | 0,002 <sup>b</sup>  |
| Peso início da gravidez em kg (média, DP) | 54,4 (9,4)     | 56,5 (10,1)  | 0,09 <sup>c</sup>   |
| Tabagismo durante a gestação (%)          | 49,2           | 32,2         | 0,03 <sup>a</sup>   |
| Adolescentes                              |                |              |                     |
| Peso ao nascer em g (média, DP)           | 2169 (262,9)   | 3382 (425,1) | <0,001 <sup>b</sup> |
| Idade gestacional em semanas (média, DP)  | 37,0 (2,6)     | 39,5 (1,4)   | <0,001 <sup>b</sup> |
| Escolaridade em anos (média, DP)          | 7,0 (2,3)      | 8,1 (2,3)    | <0,001 <sup>c</sup> |
| Idade em anos (média, DP)                 | 18,2 (0,29)    | 18,2 (0,29)  | 0,47 <sup>c</sup>   |
| Altura em cm (média, DP)                  | 171,4 (6,9)    | 173,8 (6,5)  | 0,001 <sup>c</sup>  |
| Peso em kg (média, DP)                    | 63,6 (9,4)     | 67,4 (12,8)  | 0,01 <sup>b</sup>   |
| Tabagismo (%)                             | 25,4           | 23,4         | 0,77 <sup>a</sup>   |

<sup>a</sup> Teste do  $\chi^2$  para heterogeneidade<sup>b</sup> Teste de Mann-Whitney<sup>c</sup> Teste F (ANOVA)

Figura 1. Distribuições de volume expiratório forçado em um segundo ( $VEF_1$ ) e de capacidade vital forçada (CVF) para adolescentes nascidos com baixo peso (<2500g) e com peso adequado ( $\geq 2500$ g).

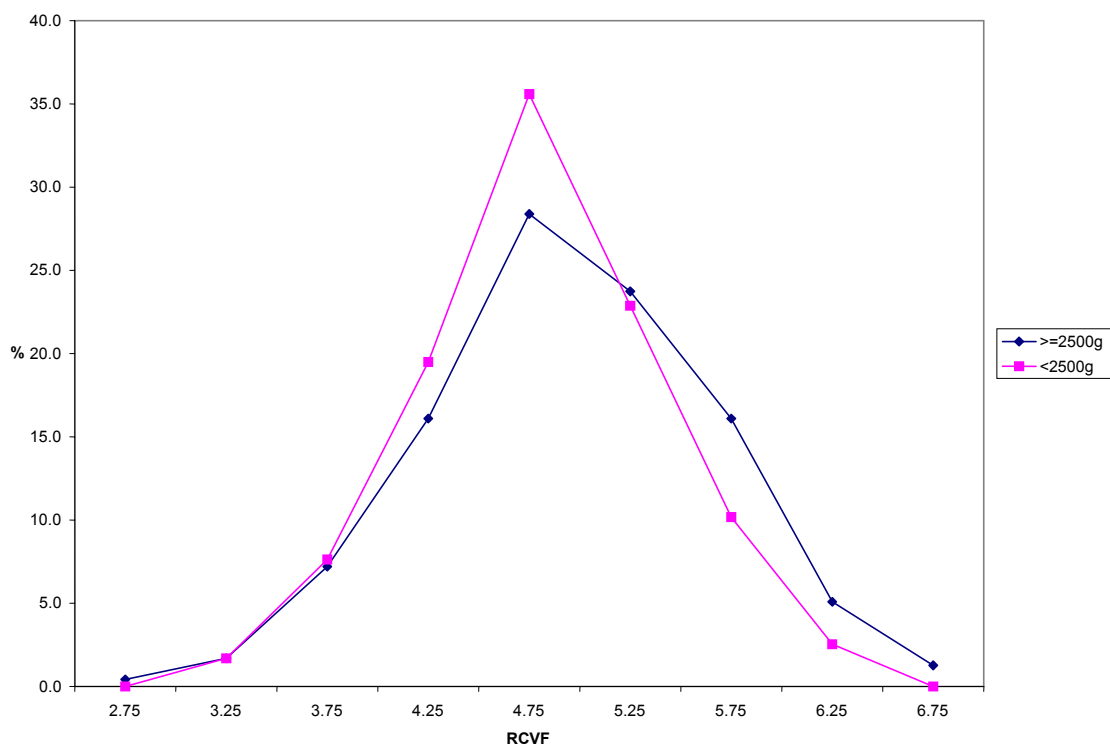
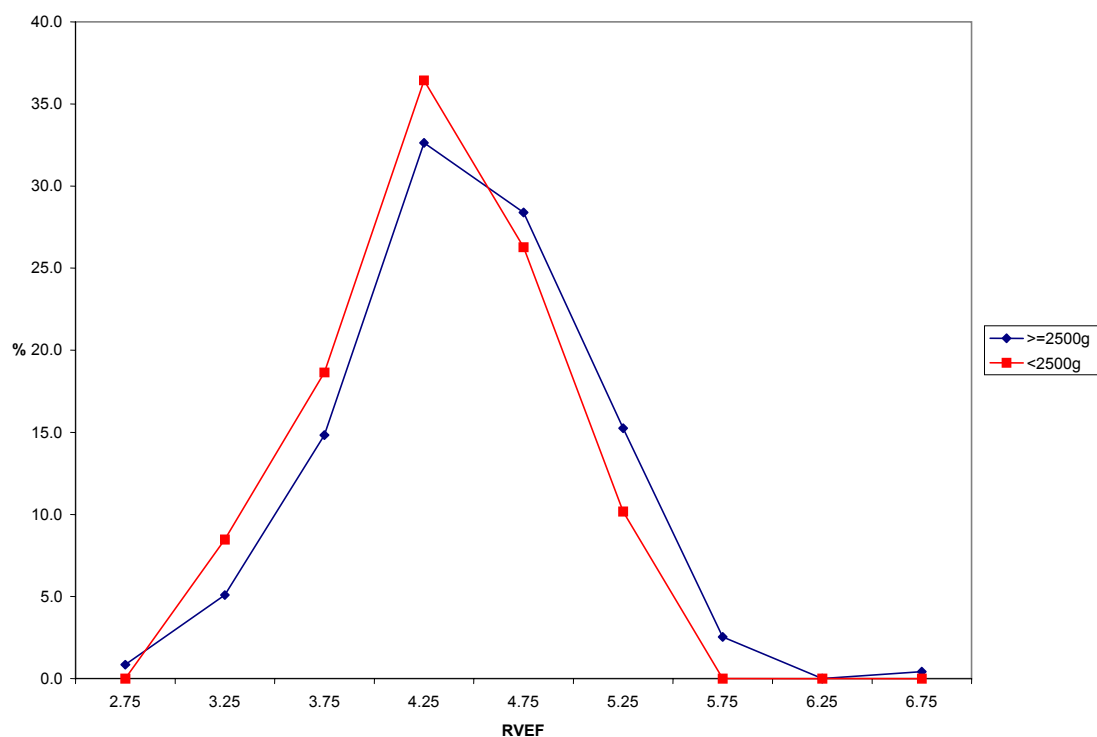


Tabela 2. Médias de volume expiratório forçado (VEF<sub>1</sub>) e de capacidade vital forçada (CVF), brutas e ajustadas para altura, conforme peso ao nascer, pré-termo e retardo do crescimento intra-uterino (RCIU).

| Variável   | N   | Média (Erro Padrão)      |                                       | Média (Erro Padrão)      |                          |
|--|-----|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|  |     | VEF <sub>1</sub>         | VEF <sub>1</sub> ajustada para altura | CVF                      | CVF ajustada para altura |
| Peso ao nascer em g                              |     |                          |                                       |                          |                          |
| <2500  | 118 | 4,28 (0,05)              | 4,36 (0,04)                           | 4,80 (0,06)              | 4,89 (0,05)              |
| ≥2500  | 236 | 4,45 (0,04)              | 4,41 (0,03)                           | 4,94 (0,04)              | 4,89 (0,04)              |
|  |     | 0,01 <sup>a</sup>        | 0,37 <sup>a</sup>                     | 0,06 <sup>a</sup>        | 0,97 <sup>a</sup>        |
| Peso ao nascer em g                              |     |                          |                                       |                          |                          |
| <2000  | 26  | 4,24 (0,11)              | 4,37 (0,10)                           | 4,81 (0,13)              | 4,97 (0,11)              |
| 2000-  | 92  | 4,29 (0,06)              | 4,36 (0,05)                           | 4,79 (0,07)              | 4,87 (0,06)              |
| 2500-  | 47  | 4,31 (0,08)              | 4,39 (0,07)                           | 4,74 (0,10)              | 4,83 (0,08)              |
| 3000-  | 97  | 4,45 (0,06)              | 4,42 (0,05)                           | 4,95 (0,07)              | 4,92 (0,06)              |
| 3500-  | 70  | 4,47 (0,07)              | 4,40 (0,06)                           | 4,97 (0,08)              | 4,89 (0,07)              |
| 4000+  | 22  | 4,68 (0,12)              | 4,44 (0,11)                           | 5,20 (0,14)              | 4,91 (0,12)              |
|  |     | 0,02 <sup>a</sup>        | 0,96 <sup>a</sup>                     | 0,04 <sup>a</sup>        | 0,90 <sup>a</sup>        |
| Categorias de peso ao nascer e idade gestacional |     |                          |                                       |                          |                          |
| Grupo de referência <sup>b</sup>                 | 169 | 4,46 (0,05) <sup>c</sup> | 4,41 (0,04)                           | 4,96 (0,05) <sup>c</sup> | 4,90 (0,04)              |
| RCIU   | 44  | 4,19 (0,09) <sup>c</sup> | 4,33 (0,07)                           | 4,66 (0,10) <sup>c</sup> | 4,83 (0,08)              |
| Nascidos pré-termo                               | 22  | 4,37 (0,12)              | 4,43 (0,10)                           | 4,79 (0,14)              | 4,86 (0,12)              |
| Nascidos pré-termo e com RCIU                    | 11  | 4,34 (0,18)              | 4,37 (0,15)                           | 5,04 (0,20)              | 5,07 (0,17)              |
| Ignorados <sup>d</sup>                           | 83  | 4,36 (0,06)              | 4,37 (0,05)                           | 4,90 (0,07)              | 4,91 (0,06)              |
|  |     | 0,11 <sup>e</sup>        | 0,89 <sup>e</sup>                     | 0,09 <sup>e</sup>        | 0,75 <sup>e</sup>        |
| Amostra ponderada                                | 354 | 4,45 (0,04)              | 4,45 (0,03)                           | 4,94 (0,05)              | 4,94 (0,04)              |

<sup>a</sup> Teste F (ANOVA)

<sup>b</sup> excluídas as crianças nascidas com <2500g, com RCIU (n= 21), nascidas pré-termo (n=4) ou idade gestacional ignorada (n=42).

<sup>c</sup> Teste de Bonferroni: P=0,003.

<sup>d</sup> sujeitos sem informações sobre a idade gestacional.

<sup>e</sup> o valor p não inclui a categoria “ignorados”.



Tabela 3. Coeficientes de regressão e erros padrão de volume expiratório forçado (VEF<sub>1</sub>) e de capacidade vital forçada (CVF) conforme o baixo peso e seus subgrupos.

| Comparação   | Medida           | Coeficiente | Erro padrão | P      |
|--|------------------|-------------|-------------|--------|
| Baixo peso <i>versus</i> peso $\geq 2500$ g  |                  |             |             |        |
|  | VEF <sup>a</sup> | -0,166      | 0,07        | 0,01   |
|  | VEF <sup>b</sup> | -0,082      | 0,07        | 0,25   |
|  | VEF <sup>c</sup> | -0,049      | 0,06        | 0,37   |
|  | VEF <sup>d</sup> | -0,005      | 0,06        | 0,93   |
|  | CVF <sup>a</sup> | -0,141      | 0,08        | 0,06   |
|  | CVF <sup>e</sup> | -0,017      | 0,08        | 0,83   |
|  | CVF <sup>c</sup> | 0,002       | 0,06        | 0,97   |
|  | CVF <sup>f</sup> | 0,080       | 0,07        | 0,22   |
| Baixo peso e RCIU <i>versus</i> peso $\geq 2500$ g, nascidos a termo e sem RCIU            |                  |             |             |        |
|  | VEF <sup>a</sup> | -0,263      | 0,10        | 0,01   |
|  | VEF <sup>b</sup> | -0,175      | 0,11        | 0,11   |
|  | VEF <sup>c</sup> | -0,083      | 0,09        | 0,34   |
|  | VEF <sup>d</sup> | -0,038      | 0,10        | 0,69   |
|  | CVF <sup>a</sup> | -0,302      | 0,12        | 0,01   |
|  | CVF <sup>e</sup> | -0,157      | 0,12        | 0,19   |
|  | CVF <sup>c</sup> | -0,079      | 0,10        | 0,42   |
|  | CVF <sup>f</sup> | 0,009       | 0,10        | 0,93   |
| Baixo peso e pré-termo <i>versus</i> peso $\geq 2500$ g, nascidos a termo e sem RCIU       |                  |             |             |        |
|  | VEF <sup>a</sup> | -0,081      | 0,13        | 0,54   |
|  | VEF <sup>b</sup> | 0,132       | 0,14        | 0,35   |
|  | VEF <sup>c</sup> | 0,023       | 0,12        | 0,85   |
|  | VEF <sup>d</sup> | 0,128       | 0,12        | 0,30   |
|  | CVF <sup>a</sup> | -0,173      | 0,15        | 0,26   |
|  | CVF <sup>e</sup> | 0,164       | 0,16        | 0,29   |
|  | CVF <sup>c</sup> | -0,039      | 0,13        | 0,76   |
|  | CVF <sup>f</sup> | 0,157       | 0,13        | 0,23   |
| Baixo peso, pré-termo e RCIU <i>versus</i> peso $\geq 2500$ g, nascidos a termo e sem RCIU |                  |             |             |        |
|  | VEF <sup>a</sup> | -0,112      | 0,19        | 0,55   |
|  | VEF <sup>b</sup> | -0,057      | 0,20        | 0,77   |
|  | VEF <sup>c</sup> | -0,018      | 0,17        | 0,92   |
|  | VEF <sup>d</sup> | 0,044       | 0,07        | <0,001 |
|  | CVF <sup>a</sup> | 0,079       | 0,21        | 0,71   |
|  | CVF <sup>e</sup> | 0,145       | 0,21        | 0,50   |
|  | CVF <sup>c</sup> | 0,168       | 0,17        | 0,34   |
|  | CVF <sup>f</sup> | 0,190       | 0,18        | 0,29   |

<sup>a</sup> bruto

<sup>b</sup> ajustado para fatores de confusão (renda familiar, escolaridade, cor da pele, peso no início da gestação, tabagismo, intervalo de nascimento, número de gestações e consultas pré-natais)

<sup>c</sup> ajustado para altura do adolescente

<sup>d</sup> ajustado para altura do adolescente e confusão de VEF

<sup>e</sup> ajustado para fatores de confusão (renda familiar, escolaridade, cor da pele, peso no início da gestação, idade materna, intervalo de nascimento, número de gestações e consultas pré-natais)

<sup>f</sup> ajustado para altura do adolescente e confusão de CVF

## Referências

- BARKER, D. J., 1991. The intrauterine origins of cardiovascular and obstructive lung disease in adult life. The Marc Daniels Lecture 1990. *Journal of the Royal College of Physicians London*, 25:129-33.
- BARKER, D. J.; GODFREY, K. M.; FALL, C.; OSMOND, C.; WINTER, P. D. & SHAHEEN, S. O., 1991. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *British Medical Journal*, 303:671-5.
- BARROS, F. C.; VICTORA, C. G.; VAUGHAN, J. P. & ESTANISLAU, H. J., 1987a. Perinatal mortality in southern Brazil: a population-based study of 7392 births. *Bulletin of World Health Organization*, 65:95-104.
- BARROS, F. C.; VICTORA, C. G.; VAUGHAN, J. P.; TEIXEIRA, A. M. & ASHWORTH, A., 1987b. Infant mortality in southern Brazil: a population based study of causes of death. *Archives of Disease Childhood*, 62:487-90.
- CHAN, K. N.; ELLIMAN, A.; BRYAN, E. & SILVERMAN, M., 1989a. Clinical significance of airway responsiveness in children of low birthweight. *Pediatric Pulmonology*, 7:251-8.
- CHAN, K. N.; NOBLE-JAMIESON, C. M.; ELLIMAN, A.; BRYAN, E. M. & SILVERMAN, M., 1989b. Lung function in children of low birth weight. *Archives of Disease Childhodd*, 64:1284-93.
- CHEUNG, Y. B.; KARLBERG, J. P.; LOW, L. & IP, M., 2001. Birth weight and adult function in China. *Thorax*, 56:85.
- CHRISTENSEN, E.; NEUBERGER, J.; CROWE, J.; ALTMAN, D. G.; POPPER, H.; PORTMANN, B.; DONIACH, D.; RANEK, L.; TYGSTRUP, N. & WILLIAMS, R., 1985. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology*, 89:1084-91.
- DOYLE, L. W.; FORD, G. W.; OLINSKY, A.; KNOCHES, A. M. & CALLANAN, C., 1996. Passive smoking and respiratory function in very low birthweight children. *Medical Journal of Australia*, 164:266-9.
- GALDES-SEBALDT, M.; SELLER, J. R.; GROGAARD, J. & STAHLMAN, M., 1989. Prematurity is associated with abnormal airway function in childhood. *Pediatric Pulmonology*, 7:259-64.
- HAKULINEN, A. L.; HEINONEN, K.; LANSIMIES, E. & KIEKARA, O., 1990. Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency. *Pediatric Pulmonology*, 8:226-32.

- HARDING, R.; COCK, M. L.; LOUEY, S.; JOYCE, B. J.; DAVEY, M. G.; ALBUQUERQUE, C. A.; HOOPER, S. B. & MARITZ, G. S., 2000. The compromised intra-uterine environment: implications for future lung health. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 27:965-74.
- HARPHAM, T.; HUTTLY, S.; DE WET, T. & WILSON, E., Linking public issues with private troubles: panel studies in developing countries. *Submitted for publication*.
- KELLY, Y. J.; BRABIN, B. J.; MILLIGAN, P.; HEAF, D. P.; REID, J. & PEARSON, M. G., 1995. Maternal asthma, premature birth, and the risk of respiratory morbidity in schoolchildren in Merseyside. *Thorax*, 50:525-30.
- KITCHEN, W. H.; OLINSKY, A.; DOYLE, L. W.; FORD, G. W.; MURTON, L. J.; SLONIM, L. & CALLANAN, C., 1992. Respiratory health and lung function in 8-year-old children of very low birth weight: a cohort study. *Pediatrics*, 89:1151-8.
- LERCHER, P. & SCHMITZBERGER, R., 1997. Birth weight, education, environment, and lung function at school age: a community study in an alpine area. *European Respiratory Journal*, 10:2502-7.
- MATTHES, J. W.; LEWIS, P. A.; DAVIES, D. P. & BETHEL, J. A., 1995. Birth weight at term and lung function in adolescence: no evidence for a programmed effect. *Archives of Disease in Childhood*, 73:231-4.
- MCLEOD, A.; ROSS, P.; MITCHELL, S.; TAY, D.; HUNTER, L.; HALL, A.; PATON, J. & MUTCH, L., 1996. Respiratory health in a total very low birthweight cohort and their classroom controls. *Archives of Diseases in Childhood*, 74:188-94.
- MENEZES, A. M.; BARROS, F. C.; VICTORA, C. G.; TOMASI, E.; HALPERN, R. & OLIVEIRA, A. L., 1998. Risk factors for perinatal mortality in Pelotas, a southern city of Brazil, 1993. *Revista de Saúde Pública*, 32:209-16.
- NIKOLAJEV, K.; HEINONEN, K.; HAKULINEN, A. & LANSIMIES, E., 1998. Effects of intrauterine growth retardation and prematurity on spirometric flow values and lung volumes at school age in twin pairs. *Pediatrics Pulmonology*, 25:367-70.
- PEREIRA, C. A. C., 1996. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. *Jornal de Pneumologia*, 22:105-64.
- RONA, R. J.; GULLIFORD, M. C. & CHINN, S., 1993. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *Bmj*, 306:817-20.
- ROTHMAN, K. & GREENLAND, S., 1998. *Modern epidemiology*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven.
- SHAHEEN, S. O.; STERNE, J. A.; TUCKER, J. S. & FLOREY, C. D., 1998. Birth weight, childhood lower respiratory tract infection, and adult lung function. *Thorax*, 53:549-53.

- SPSS INCORPORATION, 1997. *SPSS for Windows: statistical package for the social sciences release 8.0*. Chicago: SPSS INC.
- STATA CORP, 2001. *Stata Statistical Software: Release 7.0*. College Station, TX: Stata Corporation.
- STEIN, C. E.; KUMARAN, K.; FALL, C. H.; SHAHEEN, S. O.; OSMOND, C. & BARKER, D. J., 1997. Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax*, 52:895-9.
- VICTORA, C.; BARROS, F.; LIMA, R.; BEHAGUE, D.; GONÇALVES, H.; HORTA, B.; GIGANTE, D. & VAUGHAN, P., The Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study, 1982-2001. (*submitted*).
- VICTORA, C.; BARROS, F. & VAUGHAN, J., 1989. *Epidemiologia da desigualdade: um estudo longitudinal de 6.000 crianças brasileiras*. 2 ed. São Paulo: Hucitec.
- VON MUTIUS, E.; NICOLAI, T. & MARTINEZ, F. D., 1993. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr*, 123:223-9.
- WILLIAMS, R. L.; CREASY, R. K.; CUNNINGHAM, G. C.; HAWES, W. E.; NORRIS, F. D. & TASHIRO, M., 1982. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol*, 59:624-32.
- WJST, M.; POPESCU, M.; TREPKA, M. J.; HEINRICH, J. & WICHMANN, H. E., 1998. Pulmonary function in children with initial low birth weight. *Pediatr Allergy Immunol*, 9:80-90.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
FACULDADE DE MEDICINA

## **ARTIGO 3**

**Efeitos a longo prazo do peso ao nascer, nascimento pré-termo e restrição do crescimento intra-uterino (RCIU) sobre a função pulmonar: uma revisão sistemática**

Long-term effects of birthweight, preterm delivery and intrauterine growth restriction on pulmonary function: a systematic review

Rosângela da Costa Lima <sup>1</sup>

Cesar Gomes Victora <sup>1</sup>

Ana Maria Menezes <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, CP 464, 96001-970, Pelotas, RS, Brasil.

## **Abstract**

The role of intrauterine exposures on adult health has been receiving wide attention in the literature. One of the topics of interest is the effect of birthweight, preterm delivery and intrauterine growth restriction on lung function, because alveolar development takes place in utero and in early life. This systematic review identified 21 studies in children, adolescents and adults, reporting results of either forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) or forced vital capacity (FVC). The methodologic quality of papers was assessed using the score proposed by Downs and Black. Variability among studies in terms of age ranges and of definitions of the exposure precluded a formal meta-analysis. In spite of the apparent biological plausibility for an association, there was no consistent effect of either birthweight, preterm delivery or intrauterine growth restriction on lung function tests.

**Keywords:** birthweight, lung, respiratory function.

## **Resumo**

Recentemente, muitos pesquisadores têm investigado a associação entre condições intra-uterinas adversas e o aparecimento de doenças crônicas na vida adulta. A relação do peso ao nascer, do nascimento pré-termo e da restrição do crescimento intra-uterino (RCIU) na função pulmonar é um destes tópicos investigados, uma vez que o desenvolvimento alveolar se realiza durante a gestação e os primeiros meses de vida. Esta revisão sumariza 21 estudos encontrados no banco de dados *MEDLINE*, referente a escolares, adolescentes e adultos, que avaliaram função pulmonar através de volume expiratório forçado em um segundo (VEF<sub>1</sub>) ou capacidade vital forçada (CVF). Os artigos foram classificados quanto à qualidade metodológica através dos critérios de avaliação de Downs & Black (1998). A variabilidade nas definições das exposições e das faixas etárias estudadas impediu a realização de uma meta-análise formal. Apesar da aparente plausibilidade biológica para a associação, esta revisão não encontrou evidências consistentes de que, a longo prazo, o peso ao nascer, nascimento pré-termo ou restrição do crescimento intra-uterino afetem a função pulmonar.

**Palavras-chave:** peso ao nascer, pulmão, função respiratória, revisão sistemática.



## **Introdução**

Diversos estudos têm investigado a hipótese de que exposições intra-uterinas ou no início da vida pós-natal possam afetar o futuro desenvolvimento e, conseqüentemente, o funcionamento de vários órgãos (Barker, 1995).

Em 1997, Shaheen (1997) realizou uma ampla revisão, não sistemática, sobre diversos aspectos do ambiente intra-uterino - crescimento fetal, fumo materno, idade gestacional - e suas implicações para o funcionamento pulmonar no futuro. O desenvolvimento da arquitetura pulmonar ocorre durante a vida fetal e pós-natal precoce. Na época do nascimento, as vias aéreas estão formadas e está iniciada a formação dos alvéolos. Depois do nascimento, alvéolos ainda são formados até a idade de 18 a 36 meses e, após este período, o crescimento pulmonar ocorre por aumento dos alvéolos existentes. É plausível, portanto, que uma divisão celular prejudicada das vias aéreas na vida fetal possa programar alterações na função pulmonar, passando a ser um fator de risco para doenças pulmonares.

Embora o baixo peso ao nascer (BPN) tenha sido relacionado como possível causa de déficits na função pulmonar, deve-se levar em conta que o peso ao nascer pode ser influenciado por duas situações distintas, o nascimento pré-termo ou a restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) (Kramer & Victora, 2000).

Na presente revisão sistemática, serão avaliados os resultados de estudos sobre as influências do baixo peso ao nascer e de seus componentes sobre os parâmetros de função pulmonar mais freqüentemente avaliados na literatura, o volume expiratório

forçado em um segundo (VEF<sub>1</sub>) e a capacidade vital forçada (CVF). Especial atenção será dada à avaliação da qualidade metodológica dos artigos incluídos na revisão.

## **Metodologia**

A revisão bibliográfica sobre este tema incluiu a literatura de língua inglesa disponível no banco de dados MEDLINE, sem restrição ao ano de publicação. Os estudos realizados em animais não foram incluídos.

As palavras-chave utilizadas foram *birth weight; infant, low birth weight; infant premature* ou *fetal growth retardation* combinadas com *lung, lung function, pulmonary function, respiratory function e chronic obstructive disease, forced expiratory volume* ou *forced vital capacity*.

Posteriormente, foram revisados todos os títulos e resumos para selecionar artigos sobre os efeitos do baixo peso ao nascer, RCIU e/ou nascimento pré-termo sobre a função pulmonar. Independente do delineamento ou de problemas metodológicos, todos os estudos encontrados foram incluídos inicialmente.

A seguir, os artigos foram classificados conforme os critérios de avaliação de Downs & Black (1998). Os autores formularam 27 questões (Tabela 1) divididas em cinco tópicos - clareza da redação do artigo, validade externa, presença de viés, confundimento e poder estatístico. As respostas foram pontuadas de zero a um, exceto a pergunta número 5 (zero a dois pontos) e a 27, que variava de zero a cinco pontos.

Realizou-se uma adaptação destes critérios. A primeira modificação foi a retirada das quatro questões exclusivas para estudos aleatorizados (8, 13, 23 e 24) pois nenhum dos estudos revisados apresentava este delineamento. A segunda foi a simplificação do item 27; um ponto foi dado a estudos com poder estatístico  $\geq 80\%$ . Portanto, o total máximo que cada artigo poderia receber era 24 pontos.

Devido à enorme variabilidade entre estudos, não foi possível identificar pontos de corte únicos para as categorias das exposições (ver Quadro 1).

## **Resultados**

Foram identificados 21 artigos sobre o efeito a longo prazo do peso ao nascer, RCIU e/ou nascimento pré-termo sobre a função pulmonar, dos 34 resumos aparentemente relevantes. A grande maioria dos estudos foi realizada em países desenvolvidos, exceto os estudos de Stein et al. (1997) (Índia) e de Cheung et al. (2001) (China). Este último estudo foi apresentado apenas como uma comunicação breve. Alguns artigos avaliavam não apenas a função pulmonar como outros desfechos, os quais não serão discutidos nesta revisão.

Na Tabela 1, observa-se que as deficiências metodológicas mais comuns foram falta de registro sobre o poder estatístico, se a amostra de sujeitos incluídos no estudo era representativa e se os resultados tinham sido baseados em hipóteses estabelecidas a priori. O escore metodológico médio foi igual a 17 pontos. Dois estudos (Chandler & Dugdale, 1979; Nikolajev et al., 1998) apresentaram deficiências importantes em pelo menos 12 dos 24 quesitos estudados.

O Quadro 1 apresenta os aspectos metodológicos e resultados de cada artigo incluído na revisão. A seguir, os principais resultados serão agrupados conforme a exposição estudada.

Doze artigos abordaram a associação entre o peso ao nascer e o VEF (Barker & Godfrey, 1991; Chan et al., 1989; Chandler & Dugdale, 1979; Cheung et al., 2001; Galdes-Sebaldo et al., 1989; Kitchen et al., 1992; Lercher & Schmitzberger, 1997; Lopuhaa et al., 2000; McLeod et al., 1996; Shaheen et al., 1998; Stein et al., 1997; Wjst et al., 1998), dos quais sete encontraram reduções significativas para crianças com menor peso ao nascer. Uma vez que diferentes pontos de corte foram utilizados em cada artigo, não é possível estimar a redução mediana observada. Porém, as diferenças máximas entre grupos extremos de peso ao nascer variaram de 0,06 a 0,09 l, ou, seja, menos de 2,0% do valor médio de VEF<sub>1</sub>. Dez destes artigos também relataram associações com a CVF, dos quais apenas duas (Kitchen et al., 1992; Stein et al., 1997) foram significativas.

Doze artigos (Bertrand et al., 1985; Cano & Payo, 1997; Chan et al., 1989; Doyle et al., 2001; Galdes-Sebaldo et al., 1989; Gross et al., 1998; Hakulinen et al., 1990; Kitchen et al., 1992; Lercher & Schmitzberger, 1997; Rona et al., 1993; Schaefer et al.; Wjst et al., 1998), foram obtidos sobre nascimento pré-termo, dos quais 10 mediram VEF<sub>1</sub> e CVF, um mediu apenas VEF<sub>1</sub> e outro apenas CVF. Quatro artigos (Chan et al., 1989; Doyle et al., 2001; Galdes-Sebaldo et al., 1989; Lercher & Schmitzberger, 1997) apresentaram uma associação positiva significativa com a VEF<sub>1</sub>, e sete não encontraram

associação. Dos onze artigos que avaliaram o efeito sobre a CVF, nenhum encontrou diferenças estatisticamente significantes.

Cinco estudos (Chan et al., 1989; Lopuhaa et al., 2000; Matthes et al., 1995; Nikolajev et al., 1998; Rona et al., 1993) avaliaram o papel do RCIU – um sobre VEF<sub>1</sub>, um sobre CVF e três sobre ambas estas medidas. Destes, apenas o estudo de Rona (1993) observou um efeito significativo e negativo do RCIU sobre as medidas de função pulmonar.

## **Discussão**

Os problemas metodológicos encontrados nos estudos revisados foram descritos na Tabela 2. As deficiências mais comuns incluíram falta de registro sobre o poder estatístico, se a amostra de sujeitos incluídos no estudo era representativa e se os resultados tinham sido baseados em hipóteses estabelecidas a priori. No entanto, não houve associação entre o escore metodológico total e a presença de associação significativa entre exposições e desfechos. A falta de poder estatístico não parece explicar os resultados – embora a maioria dos estudos não especifique o poder, apenas um estudo apresentou amostra inferior a 50 indivíduos, e seis apresentaram amostras superiores a 500 pessoas. Não houve associação entre a significância dos resultados e o tamanho da amostra estudada.

Outro fator importante foi a variabilidade nas faixas etárias estudadas. Cinco artigos foram restritos a crianças, três restritos a adolescentes e cinco restritos a adultos. Os demais estudos incluíram crianças e/ou adolescentes na mesma amostra. Dezenove

artigos incluíram homens e mulheres, e um estudo, apenas homens. Cabe ainda mencionar a falta de uniformidade nas definições das categorias de risco; por exemplo, o peso ao nascer em dois estudos foi expresso em libras e não no sistema métrico, e mesmo quando o último foi utilizado os pontos de corte variaram. Problemas semelhantes foram observados para a idade gestacional, onde os pontos de corte também variaram. Estas discrepâncias entre estudos, tanto na definição da exposição quanto nas faixas etárias estudadas, impedem a realização de uma meta-análise formal.

Apesar da aparente plausibilidade biológica (Harding et al., 2000; Shaheen S., 1997) da associação estudada, a presente revisão sistemática não revela uma consistência entre os resultados empíricos. Mesmo entre os estudos com resultados significativos, a magnitude do efeito observado foi pequena, nunca sendo superior a 2% do valor médio dos testes de função pulmonar. Vale notar que em geral as associações foram mais fortes para o VEF1 do que para a CVF.

Portanto, pode-se concluir que a revisão da literatura não é consistente com um efeito a longo termo do baixo peso ao nascer, do nascimento pré-termo ou da restrição de crescimento intra-uterino com o desempenho posterior em testes de função pulmonar. Este resultado é consistente com recente trabalho realizado na cidade de Pelotas, RS (Lima RC, dados não publicados).

Tabela 1. Critérios de avaliação conforme Downs & Black (Downs et al., 1998).

| CRITÉRIO  | Número de artigos |              |
|---|-------------------|--------------|
|   | Adequados         | Inadequados* |
| 1. As hipóteses e/ou objetivos do estudo estão claramente descritas?  | 20                | 1            |
| 2. Os principais desfechos a serem medidos estão claramente descritos na introdução ou metodologia?   | 21                | 0            |
| 3. As características dos entrevistados estão claramente descritas?   | 17                | 4            |
| 4. As exposições de interesse estão claramente descritas?   | 18                | 3            |
| 5. As distribuições dos principais fatores de confusão estão claramente descritas?  | 16                | 5            |
| 6. Os principais desfechos do estudo estão claramente descritos?  | 18                | 3            |
| 7. O estudo fornece dados sobre as estimativas de variabilidade aleatória dos principais achados?   | 19                | 2            |
| 8. Todos os eventos adversos que poderiam ser consequência da intervenção estão citados?  | -                 | -            |
| 9. As características dos sujeitos perdidos durante o acompanhamento estão citadas? Marcar sim se o estudo não teve perdas ou as perdas foram muito pequenas.                           | 12                | 9            |
| 10. A probabilidade real está citada (p. e. 0,035 ao invés de <0,05) para os principais desfechos? (exceto quando a probabilidade é menor do que 0,01)                                  | 13                | 8            |
| 11. Os sujeitos selecionados para o estudo são representativos da população de onde foram recrutados?   | 12                | 9            |
| 12. Os sujeitos incluídos no estudo são representativos da população de onde foram recrutados?  | 7                 | 14           |
| 13. A equipe, o local e os cuidados onde os pacientes recebiam o tratamento eram representativos do tratamento que a maioria dos pacientes recebia?                                     | -                 | -            |
| 14. Houve uma tentativa de cegamento dos sujeitos para o tipo de intervenção (exposição)?   | 19                | 2            |
| 15. Houve uma tentativa de cegamento dos examinadores dos principais desfechos para a exposição?  | 15                | 6            |
| 16. As análises dos principais resultados foram estabelecidas a priori? Ou teve alguma análise de subgrupo?   | 8                 | 13           |
| 17. A análise foi ajustada para diferentes durações de follow-up em estudos de coorte e de intervenção? O tempo de entre a intervenção e o desfecho foi o mesmo para casos e controles? | 18                | 3            |
| 18. Testes estatísticos utilizados para medir os principais desfechos foram apropriados?  | 21                | 0            |
| 19. As exposições foram realísticas (confiáveis), ou, seja, sem erro de classificação?  | 18                | 3            |
| 20. As medidas utilizadas para os principais desfechos foram acuradas? Se o estudo refere outro artigo para demonstrar a acurácia das medidas, marcar sim.                              | 21                | 0            |
| 21. Os sujeitos dos diferentes grupos de comparação (ensaios e coorte) ou casos e controles (estudos de casos e controles) foram recrutados da mesma população?                         | 20                | 1            |
| 22. Os sujeitos dos diferentes grupos de comparação (ensaios e coorte) ou casos e controles (estudos de casos e controles) foram recrutados ao mesmo tempo?                             | 17                | 4            |
| 23. Os sujeitos foram randomizados para a intervenção (exposição)? Estudos não randomizados marcar não.   | -                 | -            |
| 24. A randomização foi completa e irrevogável? Estudos não randomizados marcar não.   | -                 | -            |
| 25. A análise foi ajustada para os principais fatores de confusão?  | 17                | 4            |
| 26. Os pacientes perdidos durante o acompanhamento foram levados em conta?  | 9                 | 12           |
| 27. O poder estatístico do estudo era suficiente para detectar um efeito importante, com nível de significância de 5%?  | 6                 | 15           |

(\*) Inclui artigos que não referem se o critério foi cumprido ou não.

## Referências

- BARKER, D. J., 1995. Fetal origins of coronary heart disease. *British Medical Journal*, 311:171-4.
- BARKER, D. J.; GODFREY, K. M.; FALL, C.; OSMOND, C.; WINTER, P. D. & SHAHEEN, S. O., 1991. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *British Medical Journal*, 303:671-5.
- BERTRAND, J. M.; RILEY, S. P.; POPKIN, J. & COATES, A. L., 1985. The long-term pulmonary sequelae of prematurity: the role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 312:742-5.
- CANO, A. & PAYO, F., 1997. Lung function and airway responsiveness in children and adolescents after hyaline membrane disease: a matched cohort study. *European Respiratory Journal*, 10:880-5.
- CHAN, K. N.; NOBLE-JAMIESON, C. M.; ELLIMAN, A.; BRYAN, E. M. & SILVERMAN, M., 1989. Lung function in children of low birth weight. *Archives of Disease in Childhood*, 64:1284-93.
- CHANDLER, D. & DUGDALE, A. E., 1979. Respiratory function in aboriginal school children. *Medical Journal Australia*, 1:10-2.
- CHEUNG, Y. B.; KARLBERG, J. P.; LOW, L. & IP, M., 2001. Birth weight and adult function in China. *Thorax*, 56:85.
- DOWNS, S. H. & BLACK, N., 1998. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 52:377-84.
- DOYLE, L. W.; CHEUNG, M. M.; FORD, G. W.; OLINSKY, A.; DAVIS, N. M. & CALLANAN, C., 2001. Birth weight <1501 g and respiratory health at age 14. *Archives of Disease in Childhood*, 84:40-44.
- GALDES-SEBALDT, M.; SELLER, J. R.; GROGAARD, J. & STAHLMAN, M., 1989. Prematurity is associated with abnormal airway function in childhood. *Pediatric Pulmonology*, 7:259-64.
- GROSS, S. J.; IANNUZZI, D. M.; KVESELIS, D. A. & ANBAR, R. D., 1998. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *Journal of Pediatrics*, 133:188-92.
- HAKULINEN, A. L.; HEINONEN, K.; LANSIMIES, E. & KIEKARA, O., 1990. Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born



- prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency. *Pediatric Pulmonology*, 8:226-32.
- HARDING, R.; COCK, M. L.; LOUEY, S.; JOYCE, B. J.; DAVEY, M. G.; ALBUQUERQUE, C. A.; HOOPER, S. B. & MARITZ, G. S., 2000. The compromised intra-uterine environment: implications for future lung health. *Clinical and Experimental Pharmacology Physiology*, 27:965-74.
- KITCHEN, W. H.; OLINSKY, A.; DOYLE, L. W.; FORD, G. W.; MURTON, L. J.; SLONIM, L. & CALLANAN, C., 1992. Respiratory health and lung function in 8-year-old children of very low birth weight: a cohort study. *Pediatrics*, 89:1151-8.
- KRAMER, M. S. & VICTORA, C. G., 2000. Low birthweight and perinatal mortality. In: *Nutrition and health in developing countries* (R. S. Semba & M. Bloem, org.), pp. 57-69, Totowa, NJ: Humana Press.
- LERCHER, P. & SCHMITZBERGER, R., 1997. Birth weight, education, environment, and lung function at school age: a community study in an alpine area. *European Respiratory Journal*, 10:2502-7.
- LOPUHAA, C. E.; ROSEBOOM, T. J.; OSMOND, C.; BARKER, D. J.; RAVELLI, A. C.; BLEKER, O. P.; VAN DER ZEE, J. S. & VAN DER MEULEN, J. H., 2000. Atopy, lung function, and obstructive airways disease after prenatal exposure to famine. *Thorax*, 55:555-61.
- MATTHES, J. W.; LEWIS, P. A.; DAVIES, D. P. & BETHEL, J. A., 1995. Birth weight at term and lung function in adolescence: no evidence for a programmed effect. *Archives of Disease in Childhood*, 73:231-4.
- MCLEOD, A.; ROSS, P.; MITCHELL, S.; TAY, D.; HUNTER, L.; HALL, A.; PATON, J. & MUTCH, L., 1996. Respiratory health in a total very low birthweight cohort and their classroom controls. *Archives of Disease in Childhood*, 74:188-94.
- NIKOLAJEV, K.; HEINONEN, K.; HAKULINEN, A. & LANSIMIES, E., 1998. Effects of intrauterine growth retardation and prematurity on spirometric flow values and lung volumes at school age in twin pairs. *Pediatric Pulmonology*, 25:367-70.
- RONA, R. J.; GULLIFORD, M. C. & CHINN, S., 1993. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *British Medical Journal*, 306:817-20.
- SCHAEDEER, B. D.; CZAJKA, C.; KALMAN, D. D. & MCGEADY, S. J., 1998. Respiratory health, lung function, and airway responsiveness in school- age survivors of very-low-birth-weight. *Clin Pediatr (Phila)*, 37:237-45.
- SHAHEEN, S., 1997. The beginnings of chronic airflow obstruction. *British Medical Bulletin*, 53:58-70.

- SHAHEEN, S. O.; STERNE, J. A.; TUCKER, J. S. & FLOREY, C. D., 1998. Birth weight, childhood lower respiratory tract infection, and adult lung function. *Thorax*, 53:549-53.
- STEIN, C. E.; KUMARAN, K.; FALL, C. H.; SHAHEEN, S. O.; OSMOND, C. & BARKER, D. J., 1997. Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax*, 52:895-9.
- WJST, M.; POPESCU, M.; TREPKA, M. J.; HEINRICH, J. & WICHMANN, H. E., 1998. Pulmonary function in children with initial low birth weight. *Pediatric Allergy and Immunology*, 9:80-90.